

Prof. dr. Constantin Dumitrache

ENDOCRINOLOGIE CLINICĂ

© 2011

Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Această carte nu poate fi reprodusă parțial sau total, prin fotocopiere,
înregistrare sau prin orice alt mijloc, fără permisiunea în scris a EDITURII NAȚIONAL.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale

DUMITRACHE, CONSTANTIN

Endocrinologie clinică / prof. dr. Constantin Dumitrache

Ed. a III-a - București: Național, 2011

718 p.; 17 x 24 cm. - (Medicul de familie)

ISBN 978-973-659-216-4

Redactor-șef:

Violeta Borzea

Redactor:

Roxana Samoilescu

Tehnoredactare:

Dorel Melinte

Coperta:

Elena Drăgulelei-
Dumitru

ISBN 978-973-659-216-4

Contact și difuzare:
www.editura-national.ro
edituranational_difuzare@yahoo.com
0744/751066; 021/3324870

Prof. dr. Constantin DUMITRACHE

Barbu Ionescu

ENDOCRINOLOGIE CLINICĂ

ediția a III-a
revizuită și completată

a colaborat:
dr. Diana Păun

e d i t u r a
 **NAȚIONAL**

CUVÂNT ÎNAINTE

Sper ca reeditarea acestui volum să reprezinte un adevărat eveniment științific, didactic și, nu în ultimul rând, editorial.

Se pot selecta argumente multiple în favoarea afirmației de mai sus.

În primul rând trebuie subliniată generozitatea subiectului, această fascinantă și impresionantă specialitate – *ENDOCRINOLOGIA* –, sistemul endocrin, alături de sistemul nervos și cel imun, constituind trinitatea integrativă a biologiei, sistem în care principiile cibernetice sunt lege, craniobiologia o autentică prezență, iar genetica un instrument de lucru.

În concepția autorilor, lucrarea reprezintă o bancă de date, un ghid util, ușor de parcurs, pragmatic, folositor studentului, medicului de familie și specialistului.

Este o lucrare aparent inegală, ponderea capitolelor, cantitatea și calitatea datelor fiind direct proporționale cu importanța medicală și socială a patologiei endocrine, răspunzând exact dilemelor și întrebărilor cu care ne confruntăm în mod obișnuit și mai puțin celor de excepție.

Se subliniază elementele fundamentale clinice, motivația lor fiziopatologică și conduita terapeutică, oferind instrumentele necesare construirii unui mod de gândire și acțiune pragmatic, semnalând sau lăsând să se înțeleagă existența dificultăților sau a cauzelor determinate de erori.

În al doilea rând, volumul este o continuare firească a unei serii publicistice ritmice apărute pe parcursul a aproape două decenii, precum „Semiologia bolilor endocrine“ (1983), „Diagnosticul bolilor endocrine“ (1986), „Tratamentul bolilor endocrine“ (1990), „Endocrinologie – imagistică și algoritme diagnostice“ (2000) etc., și sperăm ca „serialul să continue cu multe alte episoade“.

Considerăm, de asemenea, această activitate o datorie față de studenți și colegi, dar mai ales față de înaintași, deschizători de drumuri în endocrinologia modernă, reprezentanți ce ne-au călăuzit pașii în această fascinantă știință.

În sfârșit, în al treilea rând, volumul constituie omagiul și recunoașterea unui dascăl dispărut dintre noi – doctorul Barbu Ionescu – a cărui amprentă științifică și morală am dori să o purtăm toți endocrinologii români, indiferent dacă i-am fost alături sau nu.

Sperăm ca volumul să aibă succesul celor ce l-au precedat și să-și găsească locul în bagajul actualilor și viitorilor endocrinologi.

Putem considera endocrinologia o existență istorică aparte, românii având o majoră contribuție în nașterea, evoluția și dezvoltarea sa.

Ne-am dori să fim și noi umili constructori ai acestui măreț și fascinant edificiu – Endocrinologia.

*București,
2011*

Autorul

Omagiu înaintașilor
și colegilor...

*„Bine ați făcut că ați scris
toate ... la timp
Că n-ați fost deloc, dar
deloc, leneși.
Și n-ați lăsat totul pe mine...”*

(Marin Sorescu – *Efectul de piramidă*)

Motto:

*„În lumea asta
Totul s-a spus,
Într-o formă sau alta,
Într-o limbă sau alta.
Orice gând
îți sună cunoscut*

.....

Ceva deja vu... “

*(Marin Sorescu, Orice gând,
volumul Scrinteala vremii)*

ABREVIERI

A – adrenalina	LH – hormon luteinizant
ACTH – hormon adrenocorticotrop	LRH – gonadoliberina
A+E – androsteron + eticolanolon	MB – metabolism bazal
ADH – hormon antidiuretic	MSH – hormonul melanotrop
ARP – activitatea reninei plasmatice	NA – noradrenalină
AVP – arginin-vasopresina	17 OH-CS-17-hidroxicorticoizi
CBG – globulina de care se leagă corticosteroizii (<i>Corticosteron Binding Globulin</i>)	P – progesteron
CPG – complex pregnandiol	PBI – iodul legat de proteine
CRF – corticoliberina	PIF – factorul de inhibiție a prolactinei
CSR – corticosuprenala	PRL – prolactina
17 Cs – 17-cetosteroizi	RA – reflexograma ahiliană
CV – citovaginal	RIA – radioimunodozare
DHA – dihidroepiandrosteron	STH – hormonul somatotrop
DHT – dihidrotestosteron	SIADH – sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic
ET – estrogeni totali	SRIF – factorul de inhibiție a hormonului de creștere
E1 – estronă	T3 – triiodotironina
E2 – estradiol	T4 – tetraiodotironina-tiroxina
E3 – estriol	T ^o B – temperatura bazală
EMG – electromiogramă	TBG – globulina de care se leagă tiroxina (<i>Thyroxin Binding Globulin</i>)
F – cortizol	TeBG – globulină de care se leagă testosteronul (<i>Testosteron Binding Globulin</i>)
FSH – hormonul foliculostimulant	TCT – tireocalcitronina
GB – Graves-Basedow	THA – tetrahidroaldosteron
HCG – hormonul corionic gonatrop	TRH – tireoliberina
HMG – hormonul gonatrop de menopauză	TSH – hormonul tireotrop
HTA – hipertensiune arterială	VMA – acid vanil-mandelic
IA – indice acidofil	
IMAO – inhibitori ai monoaminoxidazei	
IP – indice picnotic	
LATS – stimulator tiroidian cu acțiune (<i>Long Acting Thyroid Stimulator</i>)	

PARTEA I

SPECIFICITATEA HABITUSULUI ÎN ENDOCRINOPATII *

Majoritatea bolilor endocrine produc modificări ale aspectului somatic al individului, al habitusului. Ele sunt consecința excesului sau minusului hormonal singular sau multiplu, a efectelor pe care tulburările endocrine le au asupra creșterii și dezvoltării, metabolismelor, structurilor moi și dure, activității nervoase, asupra tuturor țesuturilor în general.

Modul în care se combină dereglarea factorilor implicați în structuralizarea habitusului determină modificări care, uneori, devin expresia specifică a unei anumite endocrinopatii; acestea pot fi atât de caracteristice, încât să permită diagnosticul bolii „de la distanță“, „la prima vedere“, reprezentând de fapt „cartea de vizită“ a bolnavului.

Modificările care atrag cel mai mult atenția sunt cele ale faciesului și morfotipului.

Faciesul în endocrinopatii

Modificările specifice care interesează elementele constitutive ale feței vor fi descrise amănunțit, cu ocazia expunerii fiecărei boli endocrine în parte.

În acest capitol se vor face referiri numai la modificările de ansamblu.

– Conturul feței înscris într-un pătrat sau dreptunghi cu laturile mari verticale este

caracteristic faciesului acromegal (fig. 1), caractere pe care și le păstrează indiferent de dinamica evoluției sale: un facies lat, înscris într-un dreptunghi cu laturile mari orizontale este tipic sindromului Turner (fig. 2).

– Conturul rotund al feței – „în lună plină“ – este specific hipercorticismelor metabolice (sindrom Cushing, boală Cushing), dar și mixedemului. În sindromul Cushing însă, faciesul are aspect congestionat, pletoric, pe când în mixedem este palid, buhăit, păstos (fig. 3).

– Conturul ovalar cu vârful în jos este propriu nanismului hipofizar.

– Arcadele sprâncenoase, oasele malare, apofizele zigomatice, piramida nazală, mandibula

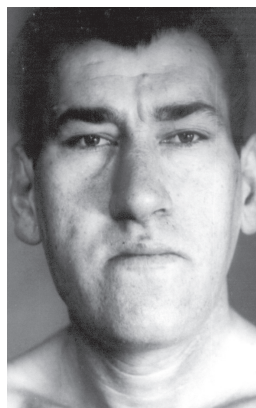


Fig. 1. Acromegalie – contur al faciesului înscris într-un dreptunghi cu laturile mari verticale.

* Figurile notate cu * se regăsesc în planșele de la sfârșitul cărții.



Fig. 2. Sindrom Turner – contur al faciesului înscris într-un dreptunghi cu laturile mari orizontale.



Fig. 3. Mixedem – facies „buhăit“.

și zona mentonieră, adică osatura feței, sunt puternic dezvoltate și evidente, grotești și dizarmonice în acromegalie, dar șterse și nereliefate în nanism.

– Grosimea tegumentelor: tegumentele feței sunt groase, adânc cutate și brutal evidente în acromegalie (fig. 1). Acestea dau feței aspect „cioplit cu dalta“, nefinisat, grosolan; în mixedem, tegumentele feței sunt infiltrate, cutele șterse, reliefurile estompate, pleoapele bursufolate (fig. 3). În sindromul Cushing tegumentele sunt pline de angiectazii venoase, mai ales pe pomeții obrazilor, nas și bărbie, amintind faciesul „rubra“ din alcoolismul cronic sau hipertensiunea arterială. Tegumentele din nanismul hipofizar sunt fine, subțiri și transparente, adesea cu efelide difuze sau „în fluture“. În insuficiența gonadică și în cea hipofizară tegumentele au un aspect asemănător, dar au cute fine și dese, mai ales pretragian, la colțul extern al ochilor și în jurul buzelor.

– Culoarea tegumentelor feței este brun-închis, uniform în boala Addison; cearcăne închise la culoare față de restul tegumentelor se găsesc în boala Basedow și în acromegalie. În hipertiroidie sau în boli care asociază hipotiroidia – insuficiența hipofizară – tegumentele feței sunt palide, ceroase, carotenice.

– Buzele sunt groase, cu contururile bine trasate, uneori răsfrânte în acromegalie; sunt groase, dar cu contururile estompate și palide în mixedem. În nanismul hipofizar gura este mică, cu buze subțiri, lipsite de culoare.

– Etajele feței sunt evident modificate în bolile hipofizei. În acromegalie etajul frontal este îngustat, dar alungit, cu ochii îndepărtați și cu arcadele sprâncenoase puternic reliefate: etajul mijlociu prezintă oasele malare voluminoase și nasul – piramida nazală și cartilajul – bine dezvoltat, evocând nasul lui Cyrano; ambele etaje sunt dominate anterior de etajul inferior al feței, ca urmare a dezvoltării puternice a mandibulei și împingerii înainte a bărbiei – „bărbie în sabot“ sau „în galoș“ (fig. 4),

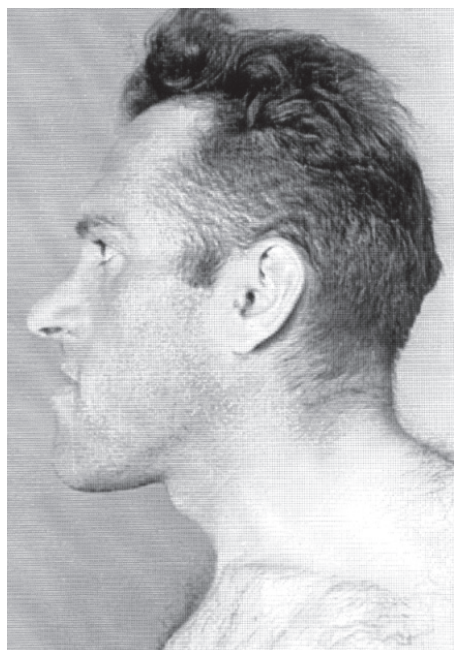


Fig. 4. Acromegalie – „bărbie în sabot“, nas tip Cyrano.



Fig. 5. Aspectul faciesului în nanismul hipofizar.

rezultat al prognatismului și al caracterului liber al mandibulei.

Invers, în nanismul hipofizar, etajul frontal este mic și îngust, cu ochii apropiați, iar etajul mijlociu, egal cu cel frontal; etajul inferior este însă redus, cu bărbia ștearsă, retrognată (fig. 5).

– Ochii în acromegalie par adânciți în orbite din cauza oaselor malare și a arcadelor sprâncenoase proeminente; în boala Basedow și uneori în hipertiroidie, ochii sunt bulbucăți, ieșiți din orbite. În boala Basedow, pleoapele sunt retractate și deschid mult fanta palpebrală, dezgolind sclerotica (fig. 6); în mixedem edemul palpebral reduce fanta, ochiul părând aproape închis (fig. 3).

Direcția ochilor este modificată în sindromul Turner, unde apar fie oblici de sus în jos și dinafară înăuntru – ochi mongoloizi –, fie invers – ochi antimongoloizi.

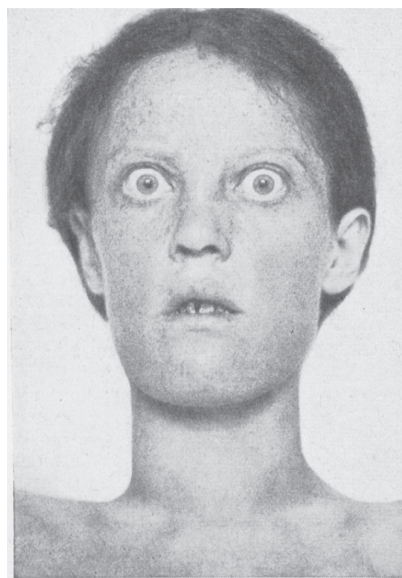


Fig. 6. Boala Graves-Basedow – expresia faciesului de „spaimă înghețată“.

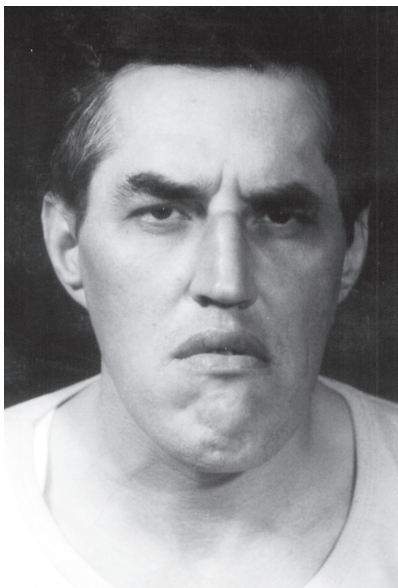


Fig. 7. Acromegalie – „facies de bulldog“.

– Urechile sunt rar modificate; în acromegalie, uneori, ele sunt mărite, dar mult mai puțin hipertrofiate în comparație cu celelalte elemente ale feței. De regulă, însă, urechile sunt jos implantate în sindromul Turner (fig. 2).

– Expresia feței este deseori considerabil modificată în endocrinopatii:

- Fața cu piele bogată, groasă și plină de cute adânci, cu pomeții ieșiți, ochii mici, buzele mari, nasul proeminent și maxilarul masiv și agresiv proiectat înainte – așa cum este faciesul acromegal – are o expresie grosieră, butucănoasă, necizelată: „facies de bulldog“ (fig. 7).

- În hipertiroidie, ochii lucioși, privirea vioaie în permanentă căutare și fața mobilă dau mimicii o mare expresivitate și labilitate, exprimând cu ușurință instabilitatea afectivă caracteristică acestor bolnavi.

- În boala Basedow, ochii ieșiți din orbită, cu „albul“ ochiului mult descoperit, privirea fixă, imobilă și lucioasă, însumează toate elementele care compun expresia clasică a

ochiului de spaimă, de teroare. Expresia este uneori întărită de o fixitate a trăsăturilor, descrisă ca o „spaimă înghețată“ (fig. 6).

- Fața împăstată, cu trăsăturile șterse, cu ochii pe jumătate închiși, cu privirea absentă, așa cum este în insuficiența tiroidiană severă (mixedem), anulează expresivitatea și dă o impresie de indiferență, de dezorientare și de somnolență. Mimica lipsită de mobilitate întregeste tabloul unei prezențe șterse, inexpressive. În mixedemul congenital, gura întredeschisă din care se scurge saliva, cu limba ieșită, mare, nasul turtit, privirea opacă și adormită alcătuiesc elementele unei expresii stupide (fig. 8).

- Șanțul nazolabial adânc și comisurile labiale trase în jos – așa cum apar în sindromul Turner – dau faciesului expresie posomorâtă, de tristețe (fig. 2).

- O expresie obosită, deprimată, suferindă o are faciesul addisonianului, expresie datorată



Fig. 8. Mixedem infantil – facies.

absenței țesutului adipos, asteniei musculare și pigmentației.

- Faciesul din insuficiența gonadică apare ciudat, ca de „copil îmbătrânit“, deoarece combină în mod paradoxal elemente juvenile – glabritatea tegumentelor, finețea lor – cu modificări senescente – riduri dese și mici care umplu întreaga față, dar mai ales zona pretragiană, unghiul extern al ochilor, comisurile labiale (fig. 9).

- Semne precoce ale senescentei apar la omul normal chiar înainte de climacteriu, sub forma unor încrețituri fine ale tegumentelor pe buza superioară, mai evidente la anumite mișcări ale gurii – „gura pungită“.

- Faciesul din hiperkorticism (boala și sindromul Cushing) este rotund și pletoric, adesea cu globii oculari protruzați, exprimând în stadiile inițiale o stare de agresivitate, apoi suferință și stare depresivă.

Morfotipul în endocrinopatii

- Talia exagerat de alungită – depășind 190 cm – este caracteristica gigantismului hipofizar și a unor forme de insuficiență gonadică severă.

- În gigantismul hipofizar talia, deși poate atinge valori foarte mari (peste 210 cm), este aproximativ armonică, datorită faptului că proporția dintre segmentele corpului rămâne aceeași ca la omul normal; este ca și cum gigantul ar fi un om normal, dar prelucrat la o scară mai mare (fig. 10).

- În unele forme de insuficiență gonadică severă, talia, deși alungită, nu atinge valori atât de exagerate ca în gigantismul hipofizar, iar proporția dintre segmente este alterată. În acest caz, alungirea taliei se face pe seama membrelor inferioare, trunchiul rămânând aproximativ



Fig. 9. Insuficiență orhitică – facies.

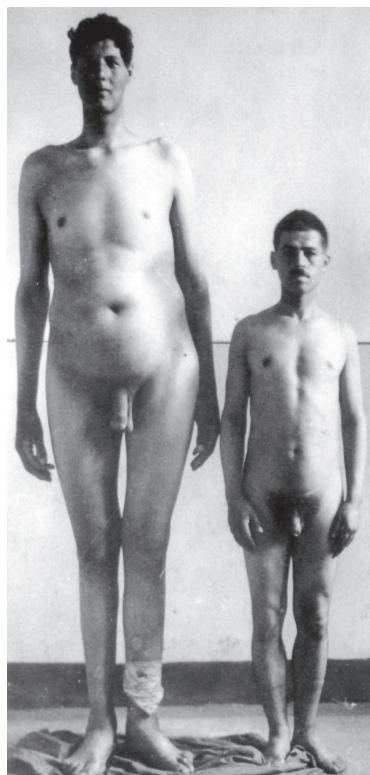


Fig. 10. Gigantism hipofizar – aspect constituțional.

de dimensiuni normale; individul lasă astfel impresia unui om suspendat pe catalige. Este aspectul caracteristic al eunucoidului, „omul păianjen“ (fig. 11), aspect accentuat și prin nede dezvoltarea diametrului biacromial.

– Talia mult sub limitele normale poate fi consecința unor tulburări hipofizare, tiroidiene, corticosuprenale sau gonadale. Dacă elementul comun al hipotrofiilor staturale endocrine este talia subnormală, o serie de particularități ale morfotipului le diferențiază:

- Nanismul hipofizar are cea mai accentuată hipotrofie staturală – mai mică de 140 cm – și este caracterizat prin armonia dezvoltării, prin păstrarea proporționalității între segmente; se păstrează raportul între dezvoltarea psihointelectuală și vârstă. Bolnavul dă impresia unui om normal, dar miniaturizat, a unui organism prelucrat la scară mică, element ce definește termenul de liliputan.



Fig. 11. Insuficiență orhitică – aspect constituțional – „omul păianjen“.

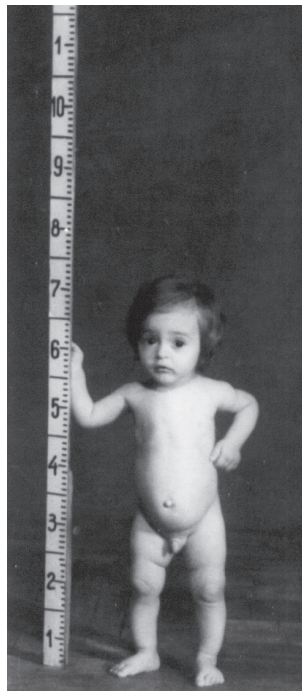


Fig. 12. Nanism mixedematos – aspect constituțional.

- Nanismul mixedematos, deși foarte accentuat, ca și cel hipofizar, impresionează printr-o pronunțată dizarmonie: disproporție între cap și talie, între talie și greutate, între vârstă și dezvoltarea psihointelectuală. Toate elementele dezvoltării sunt întârziate: în discordanță cu vârsta, segmentele corpului păstrează proporții infantile, diferențierea psihomotorie este întârziată (vorbitură și mers tardive), pubertatea de asemenea întârziată), dezvoltarea psihosexuală blocată sau mult retardată (fig. 12).

- Nanismul acondroplazic este caracterizat de o hipotrofie staturală severă și dizarmonică (trunchi de lungime normală și membre scurte), cu inteligență normală (nu are motivație hormonală).

- Hipercorticismul infantil izosexual oprește creșterea de timpuriu și sexualizează precoce organismul, nanismul realizat fiind direct proporțional cu momentul debutului bolii de bază.

La băiat, rezultă o hipotrofie staturală moderată, cu musculatura bine dezvoltată, umeri largi, bazin îngust, pilozitate facială și tronculară bine reprezentată. Aspectul general sugerează un „halterofil în miniatură” sau un „Hercule în miniatură” (fig. 13), un copil ca talie, un bărbat ca aspect general.

La fetiță, hipotrofia staturală se însoțește de umeri înguști, bazin larg, panicul adipos bine reprezentat și dispus după topografie feminină, pilozitate puboaxilară și mamele dezvoltate (prin dublu mecanism – dezvoltarea șanțului mamar, dar mai ales prin depunerea adiposă excesivă). În ansamblu, rezultă un matronism, dar de dimensiuni reduse – „matronism miniaturizat” (fig. 14).

- Insuficiențele orhice produc modificări morfologice variate. Adesea, aspectul la maturitate rămâne „juvenil”, cu umeri, torace și

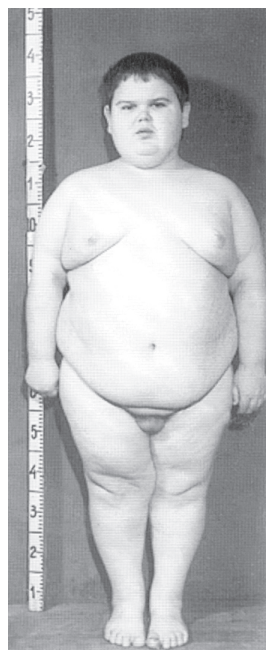


Fig. 13. Hipercorticism infantil la băiat – „Hercule în miniatură”.

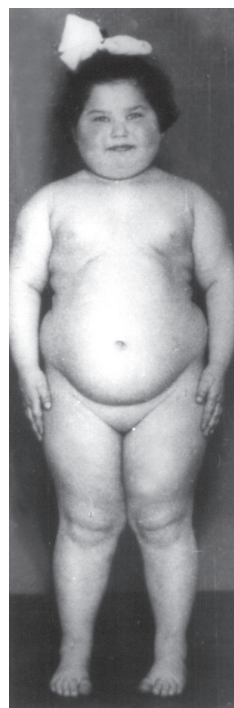


Fig. 14. Hipercorticism infantil la fetiță.

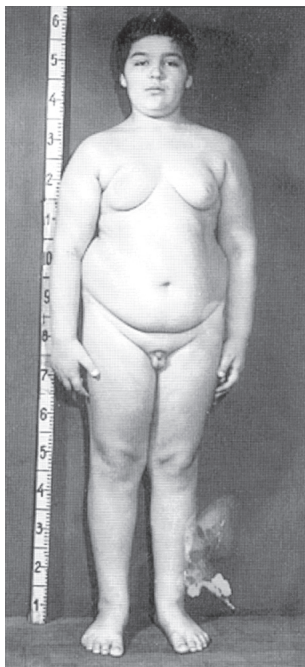


Fig. 15. Insuficiență orhitică – aspect ginoid.

bazin puțin dezvoltate, membrele inferioare ușor alungite, musculatură debilă, pilozitate absentă sau săracă.

Alteori, morfotipul devine ginoid, cu talie către limitele superioare, umeri mici, bazin larg, panicul adipos cu topografie feminină, adipomastie, tegumente glabre (fig. 15).

- Sindromul de virilizare feminină corticoadrenală, ovarian sau iatrogen poate, de asemenea, să modifice morfotipul: umeri largi, bazin îngust, panicul adipos slab reprezentat, pilozitate facială și tronculară de tip masculin, mai mult sau mai puțin dezvoltată (fig. 16 a,b).

- Hipotrofia staturală marcată – înălțime sub 150 cm –, prezentă în sindromul Turner, se caracterizează prin următoarele particularități morfotipice: torace lat, uneori cu sternul înfundat, membre inferioare scurte cu *genu*

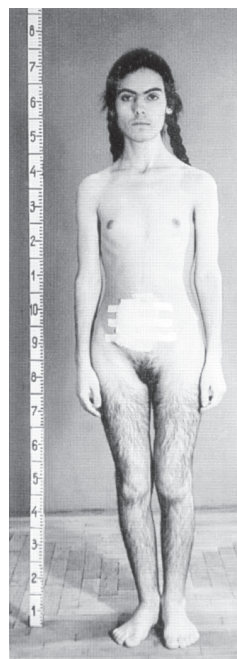


Fig. 16 a,b. Sindrom de virilizare feminină.

valgum, gât scurt dând impresia capului înfundat în trunchi, fald musculo-tegumentar întins de la ceafă la apofizele mastoide, umeri – aspect general „îndesat“, cu gât de sfînx.

– Modificări profunde ale morfotipului se produc în acromegalie. Hipertrofia maselor musculare, a articulațiilor și a oaselor îngroașă contururile corpului și-i dau aspect diform, mătăhălos, chiar grotesc, sugerând o populație umană nefinisată și neevoluată (fig. 17).

Uneori apare o dublă gibozitate, anterioară și posterioară, prin cifoză dorsală și încurbare și evidențiere puternică a unghiului sternal, o adevărată copie a lui Quasimodo (fig. 18).

– Obezitatea de tip diencefalic prezintă următoarele caracteristici: gigantă, generalizată, monstruoasă, cu șorț abdominal, cu depuneri adipoase, „în pantalon“, „în manșetă“,

depunere în valuri, obezitate laxă, obezitate de tip falstaffian.

– Un morfotip aparte îl realizează hipercorticismul adultului: adipozitate cu topografie facio-tronculară și frecvent diminuarea maselor musculare și a țesutului adipos la nivelul membrelor, sugerând aspectul unui cartof suspendat pe scobitori (fig. 19).

Aspectul general, habitusul bolnavilor endocrini, ca și comportamentul lor, au sugerat tipurile constituționale endocrine: hipersomatotrop, hiposomatotrop, hipercorticotrop, hipogonadic etc. – tipuri constituționale mult comentate și nu fără rezonanță în practica medicală.

Asocierea modificărilor morfologice – habitusul – cu tulburările psihocomportamentale – psihosindromul – poate constitui o unitate specifică, proprie diagnosticului endocrin.

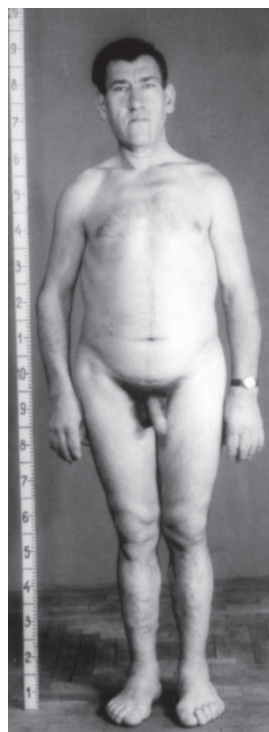


Fig. 17. Acromegalie – aspect constituțional.



Fig. 18. Acromegalie – dublă gibozitate.



Fig. 19. Sindrom Cushing – aspect constituțional – „cartof pe scobitori“.

MODIFICĂRI ALE CAVITĂȚII BUCO-DENTARE INDUSE DE ENDOCRINOPATII

Glandele endocrine influențează și ansamblul de elemente care alcătuiesc cavitatea buco-dentară: atât formațiunile dure – oase și dinți – cât și formațiunile moi – buze, limbă, gingii. Efectul lor începe în timpul embriogenezei și continuă în cursul etapelor de dezvoltare parcurse de organism. Trebuie reținut că întreg procesul de ontogeneză are printre factorii declanșatori, evolutivi și de control normalitatea sistemului endocrin.

- În perioada embriogenezei elementelor buco-dentare, rolul glandelor endocrine este puțin cunoscut; este certă doar insuficiența tiroidei. În schimb, în tulburările genetice cu implicații endocrine (sindromul Langdon-Down, sindromul Turner, sindromul Klinefelter etc.) malformațiile buco-dentare sunt aproape constante.

- În perioada postnatală – de asemenea caracterizată prin fenomene de creștere și diferențiere – efectul hormonilor asupra elementelor buco-dentare este manifest; el este important mai ales în ceea ce privește troficitatea. Importanța lui se relevă și în următoarele etape: maturitate, climacteriu, senescență.

Modificări ale formei și volumului cavității bucale

Malformații ale cavității bucale

Malformațiile de tipul: bolta palatină înaltă, adâncită, „boltă palatină în ogivă“,

mandibula hipotrofică și, mai rar, „gură de iepure“ sau „gură de lup“, sunt frecvente în majoritatea agneziilor și/sau disagneziilor cu modificări importante ale cariotipului (45, X; 45, X/46, XX; 47, XXY etc.) Ele sunt consecința tulburărilor survenite în embriogeneza masivului facial și a craniului, în special a osului palatin, tulburări induse de defectele genetice respective.

Modificări de volum

Volumul mic al cavității bucale apare din cauza insuficienței creșterii oaselor, în general, și a oaselor craniului și masivului facial, în special. Fenomenul este caracteristic insuficienței hormonului somatotrop, survenită prenatal sau în copilărie și determinantă a nanismului hipofizar: cavitatea bucală este hipotrofică în totalitate, dar, dintre oasele feței, elementul cel mai afectat este mandibula – bărbia este mică și fără relief, părând trasă înapoi – retrognatism mandibular.

Volumul mare al cavității bucale este consecința, reflectată la nivelul masivului facial, a hipertrofiei oaselor, indusă de hormonul somatotrop în exces, caracteristică acromegaliei. Dintre oasele faciale, cel mai afectat este osul mobil al feței, mandibula, care, nefiind fixată decât prin articulații cu oasele din jur, se poate dezvolta în voie: atât ramura verticală, cât mai ales cea orizontală, se alungesc, unghiul mandibulei se lărgeste până la orizontalizare și bărbia este împinsă înainte

– prognatism mandibular. Alungirea mandibulei modifică ocluzia dentară: arcada inferioară calcă înaintea celei superioare, stabilind tipul de ocluzie inversă, cauză a numeroase tulburări funcționale.

Modificări ale alveolelor dentare

- Din cauza hipertrofiei maxilarelor, în acromegalie, volumul cavităților alveolare este mare și conținutul dinților, al căror volum rămâne nemodificat, compromisă, discordanță ce are drept consecință faptul că dinții se mișcă cu ușurință, iar prin ruperea ligamentului alveolodentar se produce edentare spontană. Trebuie menționat că procesul de edentare este desăvârșit și de macroglosie care, printr-un proces continuu de împingere, golește alveola de conținut.

- În hiperparatiroidism, osteoliza, caracteristică bolii, determină dispariția laminei dura, alveola se lărgeste, iar dintele devine mobil; în masivul mandibular pot apărea goluri osoase – geode – sau tumori cu mieloplax, localizarea și dimensiunea lor putând favoriza sau determina fracturi mandibulare. Adesea, se semnalează o tumoare gingivală denumită *epulis*, frecvent pediculată și corespunzând unui proces morbid osos (v. *Tulburările osoase*).

Modificări ale dinților

În endocrinopatii pot fi afectate: ritmul de apariție a dinților, volumul, implantarea, rezistența și troficitatea lor.

Ritmul de apariție a dinților

Atât prima, cât și a doua dentiție apar cu întârziere și sunt neregulate în mixedem; formarea mugurilor dentari, dezvoltarea și ritmul lor de erupție sunt sub control strict al hormonilor tiroidieni. În mixedemul congenital, la naștere, mugurii primei dentiții nu

sunt formați; ei apar târziu, ceea ce întârzie erupția dinților, modifică ordinea apariției lor – unii rămân nedevelopați – și creșterea lor devine neregulată – unii abia se dezvoltă, în timp ce alții s-au dezvoltat normal. Prima dentiție persistă total sau parțial, după limitele etapei fiziologice respective. La rândul ei, dentiția definitivă apare târziu, incomplet și neregulat, sau coexistă cu elemente ale primei dentiții, coroana dentară permanent neuniformă și dizgrațioasă.

Volumul dinților

În nanismul hipofizar idiopatic dinții sunt mici (microdentiție), în armonie cu microsomia generalizată. În hipoparatiroidismul idiopatic dinții sunt de asemenea mici, dar în contrast cu dezvoltarea normală a cavității bucale.

Tulburările trofice și de creștere din mixedem, sindromul Turner, sindromul Klinefelter și alte disgenezii gonadales produc inegalități ale dimensiunilor dinților, făcând să coexiste micro-, macro- și normodonție.

Implantarea vicioasă a dinților

Malpoziția dinților poate avea mai multe cauze:

- insuficienta dezvoltare a maxilarelor și mai ales a mandibulei: dinții rămânând de dimensiuni normale, se apropie unii de ceilalți, se înghesuie, se rotesc sau se dezvoltă unul în spatele altuia, „se încalcă”; este aspectul observat în nanismul hipofizar (fig. 20);
- hipertrofia maxilarelor și mai ales a mandibulei, dar cu volumul dinților normal, mărește spațiile dintre dinți, care devin astfel separați prin treme și diasteme și par răriți; este aspectul dinților în acromegalie (fig. 21);



Fig. 20. Aspectul dinților în nanismul hipofizar
– dinți „încălecați“.

– în acromegalie, din cauza laxității mari a dintelui în alveolă, sub presiunea limbii hipertrofiate, porțiunea liberă a dinților este oblicizează, iar prin mărirea spațiilor interdentare pierderea de salivă, spontană sau în procesul vorbirii, devine supărătoare atât pentru bolnav, cât și pentru interlocutor.

Tulburări ale structurii dinților

Structura dinților poate fi compromisă atât congenital (displazii dentare), ca în mixedemul idiopatic, nanismul idiopatic, hipoparatiroidismul idiopatic sau dobândit, cât și în cazul endocrinopatiilor care produc tulburări metabolice (distrofii dentare).

– Displaziile dentare cele mai intense sunt produse de hipoparatiroidismul idiopatic. Este puternic afectat în special smalțul, dar și dentina. Smalțul se fisurează, își pierde luciul și capătă colorație cenușie, cărămizie sau neagră. În grosimea lui apar strițiuni transversale și longitudinale. Rezistența dintelui

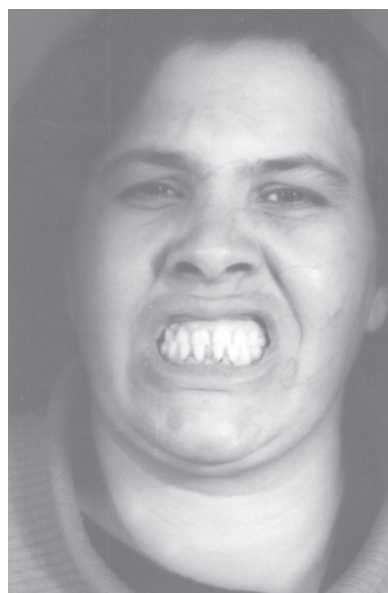


Fig. 21. Aspectul dinților în acromegalie
– treme și diasteme.

este compromisă: suprafețele de triturație se macină – molarii și premolarii se excavează în cupolă, incisivii se crenелеază – iar, prin erodarea marginilor laterale, dintele ia aspect în pilier, burghiu sau pivot. Coroana dentară



Fig. 22. Aspectul dinților în hipoparatiroidism – dinți crenelați, măcinați, erodați.

se micșorează treptat, pentru ca, în final, să dispară, fenomene explicate printr-un coeficient de abraziune exagerat (fig. 22).

– Intensificarea metabolismului din hipertiroidism modifică troficitatea dinților: smalțul devine subțire, transparent strălucitor, realizând aspectul „dinților de porțelan”. Un aspect asemănător, datorat probabil hiperemiei, îl prezintă dinții și în hiperestrogenism.

Tulburările metabolice din hipotiroidism, cașexia hipofizară, insuficiențele gonadice subminează structura și rezistența dinților: smalțul uneori se îngălbeneste, alteori devine alb-cretos, se striază, iar la nivelul suprafețelor de masticatie se macină. Dintele se rupe sau se cariază ușor, iar complicațiile inflamatorii devin regulă.

Căderea dinților

Poate fi consecința distrofiilor sau a maladiilor pe care acestea le favorizează, dar edentarea poate surveni și în afara oricărei afectări a dintelui: în acromegalie hipertrofia alveolei dentare poate rupe ligamentul alveolo-dentar, iar conținutul dintelui în alveolă nu mai este posibilă; în hiperparatiroidism se petrece același lucru, prin osteoliza laminei dura și osteoporoza alveolei. Trebuie subliniat însă că bagajul morbid dentar este determinat și influențat de factori multipli: hormonal, metabolici, igienici etc., dar cel mai important este cel genetic.

metabolici, igienici etc., dar cel mai important este cel genetic.

Modificări ale gingiilor

Hipertrofia gingiilor

Gingiile sunt hipertrofiate în acromegalie și mixedem.

– În acromegalie, hipertrofia gingiilor se include în procesul general de hiperplazie și hipertrofie a structurilor moi. Ele apar cornoase, răsfrânte ca un burelet în jurul coletului și bombând în spațiile dintre dinți (fig. 23).

– În mixedem, gingiile sunt groase, palide și par umflate, impresie datorată edemului mucos care le infiltrează, având rezistența mult diminuată la factorii infecțioși.

Hipotrofia gingiilor

– Gingiile subțiri, palide și retractile sunt comune bolilor endocrine în care se produc



Fig. 23. Hipertrofia gingiilor în acromegalie.

importante tulburări metabolice: hipotiroidie, cașexie hipofizară, diabet zaharat, anorexie nervoasă, boala Addison etc.

– Hipotrofia gingiilor apare și în insuficiențele gonadice, atestând rolul trofic pe care îl au hormonii sexuali asupra epiteliilor.

În toate cazurile în care troficitatea gingiilor este interesată, ele pot asocia, în plus, fenomene inflamatorii sau distrofice.

– În hipertiroidism, vascularizația periferică intensă și metabolismele vii fac ca gingiile să fie subțiri, fine, lucioase, roz-aprins, dar să sângereze cu ușurință.

– Aspectul gingiilor este asemănător și în hiperestrogenism. Se consideră că epiteliul gingival are față de hormonii estrogeni receptivitatea, deci și comportamentul asemănător epiteliului vaginal. Se explică astfel sângerea gingiilor la pubertate sau în anumite faze ale ciclului ovarian, în hiperestrogenie, uneori sângeri gingivale lunare ce însoțesc sau mimează ciclul menstrual.

– În hipercorticisme metabolice gingiile sunt, de asemenea, subțiri și sângerează ușor: este o consecință a friabilității vasculare prin liza proteică a pereților vasculari.

Modificări ale glandelor salivare

Hipertrofia glandelor salivare

În contextul hipertrofiei somatice, în acromegalie, glandele salivare sunt mărite ca volum: glandele submaxilare și în special parotidele dobândesc ușor semnificație semiologică. De asemenea, secreția salivară devine excesivă și adesea supărătoare pentru bolnav și anturaj.

Secreția glandelor salivare

În hipotiroidie, secreția glandelor salivare este scăzută, prin hipotonie vegetativă, iar în diabetul insipid și cel zaharat, prin deshidratare.

Compoziția salivei și a metaboliților eliminați prin ea poate reprezenta un element major și comod de diagnostic al unor boli endocrine, cu repercusiuni sau nu asupra glandelor salivare.

Litiaza salivară

Este frecvent asociată hiperparatiroidismului, ca urmare a modificărilor metabolismului calciului, și mai rar hipotiroidismului, prin diminuare și vâscozitate salivară crescută, citându-se colici salivare cu tot cortegiul simptomatic asociat.

Modificări ale limbii

Macroglosia

Volumul limbii este mărit în acromegalie și în hipotiroidie.

În acromegalie, macroglosia este rezultatul hiperplaziei și hipertrofiei celulare din toate structurile organului: mușchi, mucoasă, glande. Papilele hipertrofiate reliefează și dau suprafeței aspectul brobonat, zgrunțuros. Frenul și faldurile mucoasei de pe fața ventrală a limbii sunt groase și bogate (fig. 24).

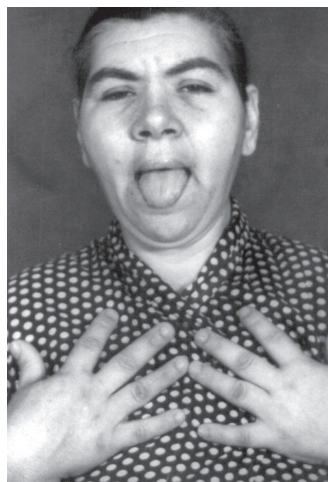


Fig. 24. Acromegalie – macroglosie; amprente dentare pe marginile limbii.

În hipotiroidie, prin lezare primară, macroglosia este expresia edemului mucos, a infiltrației. El întinde suprafața mucoasei și șterge relieful papilar: limba apare netedă, depapilată, dar acoperită de *detritus* cu aspect murdar și miros fetid.

Macroglosiile modeste se fac remarcate prin amprentele dentare ce lasă impresiuni pe marginile limbii. În macroglosiile voluminoase, pe lângă amprentele dentare, se produc și cutări ale mucoasei, fața dorsală a limbii apărând brăzdată de șanțuri adânci și neregulate, care justifică denumirea de limbă „geografică” sau „scrotală”.

Limba „geografică” se poate constata frecvent și în boli genetice cu cointerese endocrină, ca sindromul Langdon-Down, sindromul Turner.

Macroglosia, atât în acromegalie, cât și în mixedem, provoacă, prin limitarea mișcărilor, tulburări în articularea cuvintelor, masticăție, formarea bolului alimentar și deglutiție și totodată reprezintă un element determinant în procesul de edentare.

Modificări ale buzelor

Hipertrofia țesuturilor moi, caracteristică acromegaliei, afectează și buzele, care devin groase, cărnoase, uneori răsfrânte, cu marginile bine conturate și îngroșate (fig. 25).

Edemul mucos din hipotiroidie umflă buzele, lizereul lor marginal se șterge și se rotunjește, suprafața lor se întinde și devine netedă, iar culoarea lor este palidă sau cianotică.

Mărirea de volum a buzelor este desemnată prin termenul de macrocheilie.

Modificări pigmentare ale cavității bucale

Mucoasa bucală, ca și alte mucoase și tegumente, este sediul de manifestare a hiperpig-



Fig. 25. Acromegalie – buze groase, cărnoase (macrocheilie).

mentației, care caracterizează boala Addison. Pete brune sau vineții, de mărimi variate – de la câțiva milimetri până la câțiva centimetri –

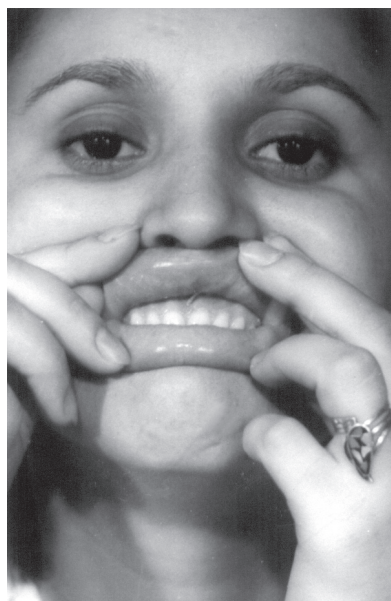


Fig. 26. Pete pigmentare pe fața internă a buzelor în boala Addison.

izolate sau confluențe, pot să apară pe întreaga suprafață a mucoasei bucale; de asemenea, apar și pe fața externă sau internă a buzelor (fig. 26), pe mucoasa jugală, în dreptul celui de al 2-lea molar superior (în jurul canalului Stenon), pe fața superioară, dar mai ales pe cea inferioară a limbii, pe frenul sau în jurul frenului lingual, pe gingii în dreptul incisivilor laterali și caninilor sau formând un lizereu

pigmentar continuu, pe bolta palatină. Pigmentația mucoaselor, semn major în patologia populației albe, poate avea și caractere etnice, în aceste condiții luându-se în considerație dinamica intensității sale.

Pigmentația la nivelul cavității bucale constituie un semnal de atenționare pentru medicul stomatolog, asupra diagnosticului și măsurilor terapeutice necesare.

TULBURĂRI OCULARE ÎN ENDOCRINOPATII

Modificări de situație a ochilor

Tulburările survenite în dezvoltarea oaselor craniului și ale feței pot modifica orientarea orbitelor, determinând modificări și în situația ochilor. Astfel:

- ochii sunt *aproiați* (hipotelorism), din cauza slabei dezvoltări a masivului facial, în nanismul hipofizar;
- ochii sunt *îndepărtați* (hipertelorism), prin întârzieri ale osificării și închiderii incizurii frontale, în mixedemul congenital și în sindromul Turner;
- ochii sunt *oblici*, de tip mongoloid – axul lung al orbitei este orientat oblic de sus în jos și din afară înăuntru – sau antimongoloid – axul este orientat oblic de jos în sus și din afară înăuntru – în unele boli genetice cu implicații endocrine, ca: sindromul Langdon-Down, sindromul Turner etc.

Modificări de poziție a globului ocular în orbită

Menținerea globului ocular în orbită depinde de tonusul musculaturii extrinseci a ochiului și de tensiunea țesutului lax, care capitonează spațiul retrobulbar. Sunt două forțe antagoniste care în mod normal se echilibrează: mușchii trag globul ocular în orbită, iar țesutul retrobulbar, ca un piston, îl împinge în afară. Dezechilibrul acestor forțe

determină fie protruzia globului ocular – exoftalmia – fie intruzia lui – enoftalmia.

Exoftalmia

Împingerea în afară a globului ocular poate fi datorată fie hipotoniei sau parezei musculaturii de contenție, fie creșterii presiunii retro-oculare, fie combinării ambelor modalități.

Considerăm exoftalmia ca având valoare semiologică dacă depășește 16 mm măsurăți cu exoftalmometrul. Valorile între 17 și 20 mm sunt apreciate ca exoftalmii moderate, iar cele de peste 20 mm, ca exoftalmii importante.

Exoftalmia poate fi uni- sau bilaterală. La rândul ei, exoftalmia bilaterală poate fi simetrică – ambii ochi sunt egali protruși – sau asimetrică, atunci când domină protruzia unuia dintre globi (fig. 27, 28).

Când protruzia este moderată, exoftalmia este greu de sesizat de către bolnavi sau anturaj. Atrage atenția deschiderea mai largă a fantei palpebrale, care descoperă o suprafață mai mare de sclerotică. În caz de incertitudine și în lipsa posibilității de a efectua exoftalmometria, este bine să se compare aspectul actual al bolnavului cu o fotografie veche. Comparația ne permite să apreciem unele exoftalmii ca fiind constituționale.

Exoftalmiile importante atrag atenția prin evidenta ieșire în afară a ochilor, protruzie care poate merge până la expulzia ochiului din



Fig. 27. Exoftalmie bilaterală simetrică.

orbită. Pleoapa superioară nu reușește să acopere complet și permanent globul ocular; chiar în somn, o porțiune din polul anterior al ochiului rămâne descoperită. În aceste condiții, prin uscarea corneei, se produc hiperlăcrimarea și o serie de tulburări conjunctivo-corneene, precum :

- conjunctivita congestivă – „ochii roșii” sau „injecți” – este cea mai frecventă complicație. Constă în congestia vasculară cu expansiune concentrică de la periferie către iris, interesând și marginea ciliară a pleoapelor. Uneori, congestia formează o bandă vasculară ce trece prin cele patru puncte de inserție a mușchilor drepți (semnul Topolanski).

Congestia conjunctivală este deseori însoțită de edem al conjunctivei – chemozis –, semn de agravare.

- leziunile corneei sunt consecința uscării, prin imposibilitatea apropierii pleoapelor, și a infectării secundare. Pot fi de tipul keratitelor nesupurative sau supurative, cu ulcerarea și chiar

perforarea corneei, cu pierderea vederii.

Senzația de tensiune sau durere în globii oculari – apăsarea globilor oculari în exoftalmiile moderate întâmpină o rezistență elastică. În exoftalmiile importante și vechi, rezistența este fermă, renitentă (semnul Basedow).

În mod curent, în clinică, exoftalmia este asociată bolilor tiroidiene și în special bolii Basedow, unde este constantă și evolutivă. Inconstant, poate fi însă prezentă și în: hipertiroidia frustă, adenomul toxic tiroidian, insuficiența tiroidiană, după tiroidectomie și după întreruperea tratamentului cu hormoni tiroidieni. De asemenea, a fost consemnată adesea și în alte boli endocrine: acromegalie, feocromocitom, hipercorticism metabolic, obezitate, sindromul amenoree-galactoree și în procese inflamatorii locoregionale, precum sinuzitele.

Forma cea mai caracteristică a exoftalmiilor endocrine este însă cea din boala Basedow (semnul Parry). Aspectul anatomopatologic exprimă, în parte, mecanismul ei de producere: este afectată atât musculatura extrinsecă

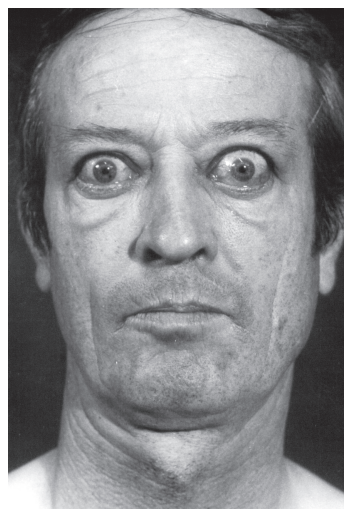


Fig. 28. Exoftalmie bilaterală asimetrică.

a ochiului, cât și țesutul lax retrobulbar. În stadiul inițial se produc infiltrație histiolimfocitară și hipertrofia adipocitelor, dar în cursul evoluției, fenomenele se complică prin depunerea acidului condroitin-sulfuric, polimerizarea mucopolizaharidelor și trecerea lor din stare de sol în stare de gel, cu imbițiție hidrică masivă consecutivă. Astfel, se pregătesc și se definitivează hialinizarea și edemul structurilor.

Aceste fenomene morfopatologice definesc clinic și oarecum semiologic două tipuri de exoftalmie: „uscată” și „umedă”.

Exoftalmia „uscată” ar corespunde fazei proliferative mezenchimale și s-ar produce mai ales prin pareza musculaturii extrinseci a ochiului – exoftalmia moderată, fără complicații conjunctivo-corneene, fără fenomene de retracție palpebrală importante, reversibilă. Compresia globilor oculari, în aceste cazuri, întâmpină o rezistență elastică.

Exoftalmia „umedă” ar corespunde fazei de imbițiție hidrică, adăugând exoftalmiei prin pareză musculară și împingerea dinăuntru

în afară a globului ocular, efect al creșterii în volum a țesutului retrobulbar. Se ajunge astfel la o exoftalmie importantă, numai parțial reversibilă sau ireversibilă, cu posibilitatea apariției complicațiilor conjunctivo-corneene. Compresia globilor oculari întâmpină o rezistență renitentă sau fermă, atât din cauza edemului, cât și a organizării scleroase a țesutului lax retroocular. Gradul de protruzie a globului ocular trebuie stabilit exoftalmometric, dat fiind că servește la aprecierea evoluției sale.

Enoftalmia

Înfundarea globului ocular în orbită are drept cauză principală scăderea tensiunii din arealul țesutului retrobulbar.

Cea mai frecventă cauză a scăderii volumului de țesut retrobulbar o constituie deshidratarea lui, asociată uneori cu deperdiția de proteine. Bolile endocrine în care se petrec astfel de fenomene – diabetul insipid, diabetul zaharat, boala Addison, cașexia hipofizară, anorexia nervoasă – o înscriu uneori în semiologia lor.

Tulburări ale secreției lacrimale

Secreția lacrimală este dirijată de sistemul nervos autonom: parasimpaticul – excitosecretor – simpaticul – inhibitor. Aceasta menține umiditatea corneei și clipitul (cu frecvența de 10-15 mișcări pe minut) realizează pelicula lacrimală de protecție, deci umectarea conjunctivală continuă.

Hiposecreția lacrimală

Hiposecreția lacrimală poate fi determinată de: iritarea corneei prin corp străin, tendința sa de a se usca (de exemplu, la exoftalmie), hipertonia vegetativă.

Hiperlacrimația prin corp străin poate surveni în hiperparatiroidism, în cazul unor depuneri de săruri de calciu în conjunctivă sau sub conjunctiva palpebrală.

Hipertonia vegetativă este caracteristică îndeosebi hipertirodiilor, în care, deși există amfotonie, efectul se exercită asupra grupului stimulator – în cazul secreției lacrimale predominând vagul.

La rândul ei, hiperlacrimația produce o serie de modificări ce constituie tot atâtea elemente semiologice:

- luciul particular al ochiului – prin creșterea peliculei reflectante;
- clipitul rar (semnul Stellwag) – datorat excesului de lăcrimare care, împiedicând uscarea corneei, anulează reflexul de clipit necesar pentru a reumezi corneea;
- clipitul des – antrenat reflex de senzația de lăcrimare din cauza secrețiilor foarte abundente, prin care acestea sunt adunate în unghiul intern al ochiului și eliminate.

Aspecte asemănătoare, dar cu intensitate mai mică, se constată și în dereglările vegetative induse de descărcările catecolaminice (feocromocitom).

Hipertrofia glandelor lacrimale, fenomen din cortegiul hipertrofiilor acromegalice, determină uneori hipersecreție lacrimală prin creșterea suprafeței secretorii a glandei, realizând aspectul de „ochi lăcrămoși”.

Hiposecreția lacrimală

Hiposecreția lacrimală și consecința sa, uscarea ochiului (xeroftalmia), se descriu în hipotiroidism și în insuficiența hipofizară, ca urmare a hipotoniei vagale și a hipovitaminozelor A.

Modificările de pigmentare a irisului

Modificările pigmentare ale irisului se datoresc, în general, unor pigmenți rezultați din vicierea metabolică: melanină, colesterol, acid hemogentizilic, cistină etc. sau unei lipse de pigment (albinism).

Dintre modificările pigmentare ale irisului produse prin tulburări endocrine, cităm:

- haloul pigmentar brun situat la granița dintre iris și sclerotică; este unul dintre efectele încălcării melanocitelor cu pigment melanic și expansiunii melanocitare, fenomene determinate de excesul de hormon melanotrop: excesul de hormon melanotrop este specific bolii Addison, sindromului Nelson și, uneori, bolii Cushing;
- arcul lipidic („arcul senil” sau „gerontoxon”) are culoare cenușie sau cenușiu gălbuie și este format din depuneri de grăsimi în parenchimul cornean, depozit separat de rebordul cornean printr-un interval net; deși caracteristic vârstelor avansate, arcul lipidic poate apărea și la tinerii cu tulburări importante ale metabolismului lipidic; printre cauzele acestor tulburări se numără și unele boli endocrine: hipotiroidia, diabetul, acromegalia, obezitatea.

- *rubeosis iridis diabetica* definește ectaziile capilare în iris, stadiu tardiv al oftalmopatiei diabetice.

Tulburări ale pleoapelor

Tulburări pigmentare

Hiperpigmentarea pleoapelor dă aspectul de „ochi încercănați”; apare frecvent în boala Basedow (semnul Jellinek) sau în alte hipertiroidii. Uneori, poate fi constatată și în acromegalie.

- Lizereul brun, datorat depunerii de pigment melanic în conjunctiva palpebrală, conturând zona de implantare a genelor, apare frecvent în boala Addison și sindromul Nelson.

- Xantelasma, formată prin depunerea intracutanată de grăsimi, formează pete sau plăci mai mult sau mai puțin reliefate, de culoare galbenă sau ruginie, situate în jurul unghiului intern al pleoapelor sau pe suprafața lor. Apare uneori în bolile endocrine în care se produc tulburări ale metabolismului lipidic: hipotiroidie, hipercorticism, acromegalie, diabet, obezitate, insuficiențe gonadice, menopauză. Adesea are caracter familial.

Edemul pleoapelor

Infiltrarea țesuturilor cu mucopolizaharide și retenția consecutivă a apei sunt fenomene caracteristice atât hiper- cât și hipotiroidiilor. La pleoape, aceasta se exprimă prin edem, cu unele aspecte semiologice aparte:

- în hipertiroidie, edemul este ferm, pleoapele sunt congestionate, deseori brăzdate de vase albăstrui; edemul interesează marginea pleoapelor sau se poate întinde pe toată suprafața lor și poate cuprinde țesutul lax subpalpebral până la rădăcina nasului; fanta palpebrală, în pofida edemului, rămâne larg deschisă, datorită retracției pleoapei superioare și/sau protruziei globului ocular;

- în mixedem, edemul pleoapelor, cu aceeași întindere ca și cel din hipertiroidism, este însă moale, flasc, formând pungi subpalpebrale, cu aspect apos; tegumentele sunt palid-ceroase. Din cauza edemului, fanta palpebrală se îngustează, dând ochiului aspect somnolent. Deseori rebordul palpebral prezintă tulburări trofice de tipul descuamației (scuamos, keratidic) sau inflamației (blefaritic).

Tulburări ale motilității palpebrale

Afecțiunile endocrine cu cele mai numeroase tulburări ale motilității palpebrale sunt hipertiroidismul și îndeosebi boala Basedow.

- Tremurătura pleoapelor este expresia tremurăturii generalizate. Se remarcă atunci când pleoapele sunt închise, fără însă ca închiderea lor să fie forțată sau, și mai bine, când cerem bolnavului să țină ochii pe jumătate închiși (semnul Rosenbach).

- Mișcarea sacadată a pleoapei superioare: urmărind cu ochii un obiect care coboară sau urcă, pleopa superioară urmează sacadat excursia globului ocular.

- Retracția pleoapei superioare determină lărgirea fantei palpebrale și descoperirea unei suprafețe mari de sclerotică (semnul Stellwag-Dalrnymphy). Fenomenul devine și mai evident dacă invităm bolnavul să urmărească cu privirea un obiect care coboară: globul ocular urmărește coborârea obiectului, pleopa superioară de asemenea, dar mai lent și incomplet. Această lipsă de sinergie între excursia globului ocular și a pleoapei constituie „asinergismul oculo-palpebral” sau „semnul van Graefe” (fig. 29).

- Uneori există dificultăți în ridicarea pleoapei superioare (semnul Gifford).

- Lagoftalmia este efectul maxim al retracției pleoapei superioare; mișcarea de închidere completă a ochiului dispare; ochiul



Fig. 29. Asinergism oculo-palpebral.

rămâne permanent deschis, chiar și în somn (semnul Graves), corneea se usucă și, deși se produce hipersecreție lacrimală, corneea se congestionează, se keratinizează, se ulcerează și apar complicații inflamatorii cu urmări nefaste pentru vedere.

În boala Basedow, tulburările de motilitate a pleoapei superioare evoluează paralel cu exoftalmia. Ele sunt datorate spasmului mușchiului ridicător al pleoapei superioare și hipertoniilor mușchiului orbicular superior (semnul Müller), consecință a simpatotoniei caracteristice hipertiroidismelor.

Printr-un mecanism similar, ele survin însă cu intensitate moderată și în alte hipertonii simpatice, cum sunt cele din feocromocitom sau descărcările catecolaminice funcționale (sindrom tireo-catecolic).

- Ptoza palpebrală – căderea pleoapei (oftalmoplegia) uni- sau bilaterală, cu abolirea răspunsului la comenzile voluntare – deși rară, poate apărea în tumorile hipofizare extraselare sau cu extensie extraselară-paraselară și este datorată leziunilor nervoase, determinate de compresiunile mecanice exercitate de tumoare (compresiune pe nervul oculomotor comun).

- Contracțiile fasciculare sau fibrilare ale orbicularului pleoapelor sunt spasme musculare cu caracter de secuse bruște. Se produc spontan sau provocat. Cele spontane apar fără cauză aparentă și durează în general puțin. Cele provocate apar percutând ușor tegumentele unghiului extern al ochiului; în momentul percuției, apare o contracție „în fulger” a orbicularului pleoapelor (semnul Weiss). Ambele manifestări sunt caracteristice hiperexcitabilității neuromusculare induse de hipocalcemie, iar ca determinism endocrin, survin în endocrinopatiile cu deperdiție de calciu: hipoparatiroidism, hiperestrogenism.

Tulburări ale cristalinului

Opacitatea cristalinului (cataracta) poate fi constatată în tetania cronică și în diabetul zaharat.

În tetania cronică severă, paratireoprivă, opacitatea interesează părțile subcapsulare și posterioare ale cristalinului. Se descriu mai multe forme: „în farfurie” – opacități posterioare, cenușii, predominant axiale și cu dispoziție radială; „pufoasă” sau „floconoasă”; „în stea” etc. Uneori se observă depuneri de cristale colorate.

În diabetul zaharat, cataracta nu prezintă caractere semiologice particulare, în afara faptului că poate interesa zonele de cristalin cele mai tinere, situate în vecinătatea capsulei, constatare valabilă și pentru cataracta din corticoterapia prelungită, locală sau generală.

În mixedemul adultului, cataracta apare mai devreme, cu caracterele celei senile.

Tulburări ale mișcării globilor oculari

Diversitatea mișcărilor efectuate de globii oculari este comandată și controlată de trei perechi de mușchi striati – mușchii extrinseci ai ochiului. Pentru fiecare mișcare intervin doi sau chiar trei mușchi din perechi diferite.

Fiecare mișcare sau poziție a ochiului presupune o sinergie între contracția mușchilor care concură la mișcarea respectivă și relaxarea antagoniștilor. Afectarea unuia sau a mai multor mușchi extrinseci modifică fie poziția ochiului (de exemplu, în strabism), fie sinergia mișcărilor spontane sau intenționate ale celor doi ochi. Afectarea musculaturii extrinseci a ochiului poate avea aspectul hipertoniiei – efect al hiperexcitabilității neuromusculare – sau al hipotoniei – pareză sau paralizie – efect al hipoexcitabilității neuromusculare, al unei miopatii primitive sau secundare (neuropatie) (v. *Tulburările musculare*).

Nistagmusul

Mișcările rotatorii, orizontale sau verticale, ale ochilor decurg sacadat. Nistagmusul survine în bolile endocrine în care există hiperexcitabilitate neuromusculară prin tulburări electrolitice: boala Addison (hiponatriemie, hiperpotasiemie, hiperhidratare celulară, acidoză), hiperaldosteronism, hipercorticism metabolic, tratament cu corticoizi (hipokaliemie), tetanie (hipocalcemie), hipertiroidie, ocazional în hipoaldosteronism sau tratament cu antialdosteronice – spironolactona – prin inducerea hiperpotasemiei.

Strabismul

Strabismul ocazional și pasager poate să apară în criza de tetanie, din cauza contracțiilor musculare spastice ale unui mușchi extrinsec, și poate interesa unul sau ambii ochi.

Limitarea mișcărilor globilor oculari

Există endocrinopatii în care mișcările globilor oculari sunt abolite total sau parțial. Defectul de mișcare poate surveni la un singur ochi sau la ambii, egal sau predominant la un ochi. Limitările pot interesa mișcările de abducție, ridicare, coborâre, rotație, în afară sau înăuntru și sunt fie consecința unei pareze,

fie a unei hipertonii, fie a unei combinații (pe mușchi diferiți) de pareză cu hipertonie. Fiecare dintre aceste cauze poate fi generată de diverse endocrinopatii:

- în tetanie, limitarea mișcărilor survine mai ales în crize acute și se datorează hipertoniiei musculare, consecutivă hiperexcitabilității neromusculare, indusă de scăderea calciului sub un anumit prag critic;
- în tumorile hipofizare (acromegalie, gigantism, nanism, insuficiență hipofizară), limitarea mișcărilor este consecința miopatiilor secundare neuropatiilor, produse prin compresiunea trunchiurilor nervoase de către tumoare sau prin strâmtorarea orificiilor de urgență a nervilor;
- în mixedem, deși se constată rar, mișcările pot fi limitate datorită însumării mai multor cauze: neuropatie prin edem al tecilor, miopatie prin infiltrarea mușchilor, acidoză metabolică (în forme grave), tulburări de conducere nervoasă;
- în hiperaldosteronism, hipercorticism metabolic, după tratamente cu corticoizi, defectele de motilitate pot surveni episodic, având drept cauză hipokaliemia asociată cu hipernatriemie;
- în boala Addison, hipoaldosteronism, după tratament cu spironolactonă, ocazional, pot apărea pareze oculare prin hiperkaliemie și hiponatriemie;
- descărcările catecolaminice din feocromocitom sau din sindroamele hipoglicemice pot genera, de asemenea, tulburări ale mișcărilor oculare prin hiperexcitabilitate musculară;
- în tireotoxicoze, prezența oftalmopatiilor musculare este cvasiconstantă. La

producerea lor concură hipokaliemia și miopatia produsă prin edem, infiltrația celulară și mucopolizaharidică a mușchiului. Cele mai caracteristice forme de tulburări de motilitate a globilor oculari în tireotxicoze sunt menționate în continuare.

Asinergismul de convergență (semnul Moebius), privind un obiect care se apropie de rădăcina nasului, mișcările de adducție ale globilor oculari nu decurg simetric: un ochi urmărește mișcarea corect, celălalt mai încet sau se oprește înainte de a efectua excursia complet (afectarea dreptului intern), sau ambii ochi efectuează incomplet mișcarea de adducție (fig. 30).

Asinergismul devine și mai evident dacă sunt antrenate în mișcare mai multe grupe musculare; de exemplu, invitând bolnavul să privească un obiect care coboară oblic către vârful nasului.

Fenomenul de plafonare constă în imposibilitatea ochilor de a depăși un anumit nivel prin limitarea excursiei lor în sus, atunci când privesc un obiect care se ridică (fig. 31).

Limitarea mișcărilor de abducție și rotație (semnul Jendrassik) exprimă în special pareza mușchilor oblici.

Oftalmoplegia totală – abolirea mișcărilor globilor sau globului ocular – reprezintă forma cea mai intensă a parezelor musculaturii extrinseci a ochilor.

Tulburări de vedere

Diminuarea acuității vizuale poate avea numeroase cauze: defecte de acomodare, afectarea nervului optic, retinopatii, tulburări de transparență a mediilor de transmitere a luminii etc. Prin diverse mecanisme, unele boli endocrine înscriu în simptomatologia lor diminuarea acuității vizuale. Acestea sunt:

– Tumori hipofizare secretante sau nesecretante, prin prezența sindromului hipofizar tumoral, induc, prin comprimarea nervului optic și atrofia lui consecutivă, scăderea acuității vizuale de diferite intensități până la *amauroză* mono- sau binoculară, în raport cu nivelul la care se exercită compresiunea.

– Diabetul zaharat, prin afectarea retinei – retinita diabetică a nervului optic – nevrita optică sau opacifierea cristalinului determină tulburări de vedere care pot culmina cu *cecitatea*.

– Mixedemul (insuficiența tiroidiană primară gravă), prin afectarea retinei și a nervului optic prin edem, diminuează acuitatea vizuală.



Fig. 30. Asinergism de convergență.



Fig. 31. Exoftalmia cu plafonare.

– Sindromul Morgagni-Stewart-Morel, prin hiperostoza tăbliei interne a osului frontal și îngustarea orificiului optic, poate determina, prin compresiune, atrofia nervului optic, și consecutiv ambliopie (evantualitate rară).

– Hipertiroidia poate determina numai în mod excepțional neuropatie optică cu pierderea, uneori rapidă, a vederii (în 2-6 săptămâni), fenomen lent reversibil.

– Hipoparatiroidismul paratiroidopriv diminuează vederea până la cecitate prin opacifierea cristalinului.

– Diplopia – vederea dublă – este o consecință a tulburărilor de mișcare a globilor oculari, a neconcordanței și paralelismului ei, și o putem regăsi ca manifestare în toate bolile endocrine în care există disfuncții motorii ale ochilor, în special în boala Basedow cu exoftalmie malignă.

– Hemeralopia – diminuarea acuității vizuale în lumina crepusculară, prin carența vitaminei A, este frecventă în cadrul tulburărilor de metabolizare a carotenului din hipotiroidie sau boli endocrine care asociază hipotiroidia (de exemplu, cașexia hipofizară).

– Scotomul – lacunele în câmpul vizual au, în bolile endocrine, cauze diferite:

- în diabet, scotomul este o consecință a retinopatiei; se caracterizează prin diminuarea sau abolirea vederii centrale, dar cu păstrarea celei periferice (scotom central absolut sau relativ);
- în tumorile hipofizare, la începutul expansiunii lor, când ating doar filete din bandeleta sau chiasma optică, inconstant în raport cu fenomenele congestive tumorale;
- în hipertensiunile arteriale induse de descărcările masive catecolaminice sau aldosteronice. Scotomul este datorat spasmelor vasculare retiniene.

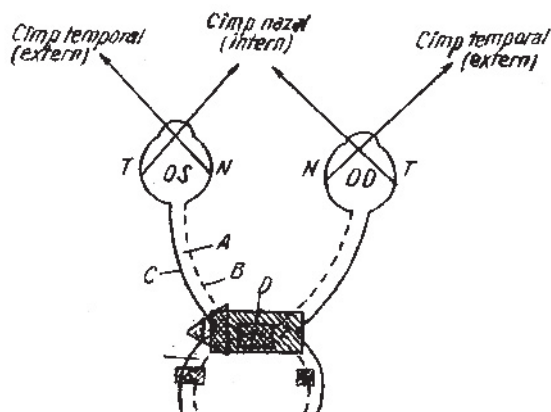
Bolnavul acuză pierderea bruscă a vederii, uni- sau binocular, parțial sau total. Are caracter episodic și temporar, de aceea se mai numește „cecitare spasmodică“. Pierderea tranzitorie a vederii poate surveni și în sindromul hipoglicemic din hiperinsulinismul funcțional sau lezional, în sindromul glicocatecolic.

– Astenopia de acomodare este incapacitatea de a se menține privirea într-o poziție fixă – „oboseala privirii“. Poate surveni în afecțiunile endocrine în care există pareze musculare: hipertiroidie, boala Addison, boala Cushing, hiperaldosteronism, cașexie hipofizară etc.

Modificările câmpului vizual

Privind fix un obiect, ochii se orientează spre obiectul respectiv în așa fel încât *macula lutea* să fie în linie dreaptă, în axul obiectului. Astfel, obiectul este văzut în toate detaliile sale, discriminativ. Simultan însă, pot fi percepute și obiecte sau evenimente care au loc în afara obiectului privit. Aceste imagini se proiectează pe retină și sunt mai sărace în detalii, imaginea lor este mai puțin perfectă. Retina temporală (externă) culege imagini din câmpul nazal (intern); cea nazală (internă) – din câmpul temporal (extern). Ansamblul spațiului recepționat, arealul perceput în acest fel constituie câmpul vizual al ochiului respectiv. Acest câmp este ovalar, neregulat, mai mic pe versantul intern, datorită nasului, și pe versantul superior, din cauza marginii superioare a orbitei, alcătuind structuri care dau o notă de individualizare a câmpului vizual.

Filetele nervoase provenite din retina temporală și din cea nazală a unui ochi, înmănunchate în fascicule diferite, se unesc



- 1-   Hemianopsie bitemporală = hemianopsie heteronimă bitemporală
- 2-   Cecitate bilaterală
- 3-   Cecitate O.S. + hemianopsie temporală O.D.
- 4-   Hemianopsie temporală O.S.
- 5-   Hemianopsie încrucișată

Fig. 32. – Modalitățile de producere a hemianopsiei și cecității:

A – nervul optic alcătuit din filetele provenite din partea nazală (B) și temporală (C) a retinei;
D – chiasma optică; E – bandeleta optică; N – partea nazală a retinei (internă);
T – partea temporală a retinei (externă); O.S. – ochiul stâng; O.D. – ochiul drept.

formând nervul optic al ochiului respectiv. Nervul optic al unui ochi este alcătuit, deci, din fasciculul intern și extern al ochiului respectiv (fig. 32).

În chiasmă, fasciculele nervilor optici își modifică traseul: fasciculele interne (nazale) provenite de la cei doi ochi se încrucișează – cele din dreapta trec în stânga, cele din stânga, în dreapta. Fasciculele încrucișate și cele directe se reunesc, formând bandelele optice (tracturile optice): stângă și dreaptă. Altfel, în structura unei bandelete se găsesc fasciculele directe (temporale) ale unui ochi și cele încrucișate (nazale) ale ochiului controlateral.

Ca raporturi anatomice, chiasma nervilor optici coafează superior rebordul anterior al șei turcești, iar bandelele optice, marginile sale laterale.

Raporturile anatomice ale chiasmei nervilor optici și ale bandeletelor optice cu șaua turcească explică, în tumorile hipofizare extraselare sau cu expansiune extraselară, modificările câmpului vizual. Acestea depind de nivelul la care tumoarea, prin dimensiuni sau direcție de expansiune, determină, în momentul cercetat, compresiunea și intensitatea sa:

- dezvoltarea antero-superioară a tumorii, interferând fasciculele încrucișate ale chiasmei (fig. 32 A), anulează vederea în câmpul extern pentru ambii ochi: hemianopsie bitemporală heteronimă (hemianopsie = pierderea vederii în jumătatea de câmp vizual);
- interferarea întregii chiasme – a fasciculelor directe și a celor încrucișate de la ambii ochi – determină anopsie totală sau cecitate (fig. 32 B);
- dezvoltarea antero-supero-externă a tumorii (fig. 32 C) poate interfera nervul optic al unui ochi (fasciculul nazal și cel temporal), producând cecitatea ochiului respectiv, dar și bandelele de aceeași parte, care, conținând fasciculul încrucișat (nazal) al ochiului controlateral, produce hemianopsie temporală, deci cecitate pentru un ochi cu hemianopsie temporală pentru ochiul controlateral;
- dezvoltarea tumorii hipofizare lateral poate intercepta numai filetele interne (încrucișate) ale bandelei, determinând hemianopsie unilaterală temporală a ochiului opus sensului de dezvoltare a tumorii (fig. 32 D);
- dezvoltarea laterală a tumorii poate intercepta bandelele optice de partea respectivă și afecta fasciculul direct (temporal) al ochiului de partea tumorii și fasciculul încrucișat (nazal) al ochiului controlateral. Apare astfel o hemianopsie bilaterală, dar încrucișată, homonimă: pentru câmpul vizual intern din partea unui ochi și pentru câmpul vizual extern de partea ochiului controlateral (fig. 32 E).

Afectarea unor porțiuni mai mici ale câmpului vizual poartă denumirea de hemianopsii

„în cadran“. Ele pot avea aceeași topografie ca și hemianopsiile complete.

Explorarea semiologică a câmpului vizual se face cu campimetrul – manual sau computerizat – atât la lumina zilei, cât și la lumină colorată (albastru, verde și roșu), deoarece debutul compresiunilor tumorale începe prin discromatopsie (compromiterea câmpului vizual la culori, mai ales pentru culoarea roșie).

În lipsa campimetrului, modificarea în câmpul vizual se poate aprecia strict orientativ, în felul următor: examinatorul se așază la cca 30-40 cm în fața bolnavului, pe care îl invită să privească fix rădăcina nasului examinătorului, care la rândul lui privește rădăcina nasului pacientului; examinatorul apropie treptat degetul din afară, din poziția cea mai externă – către jumătatea distanței dintre el și pacient, cerându-i acestuia să anunțe momentul în care vede degetul. Deducțiile se fac prin comparație între examinatorul normal și pacient și au valoare numai pentru câmpul vizual extern (retina nazală).

Când se bănuiește existența unei tumori hipofizare, semiologia câmpului vizual devine deosebit de importantă atât pentru diagnostic, cât și pentru atitudinea terapeutică și urmărirea evoluției bolii.

Deși caracteristică tumorilor hipofizare, strâmtarea câmpului vizual poate surveni și în alte împrejurări. Pentru endocrinologie sunt interesante tulburările survenite în bolile endocrine cu hipertensiune arterială (feocromocitom, hiperaldosteronism, hipercorticism). În acest caz, strâmtările câmpului vizual sunt periferice și, în general, moderate: între 10° și 50°. Este alterată în special funcția cromatică pentru albastru, apoi pentru roșu. Tulburările sunt atribuite unor fenomene de hipertensiune intracraniană sau anoxiei retiniene.

Menționăm cecitatea pentru culori, fără modificări ale câmpului vizual, în sindromul De Morsier-Kalman – sindrom genetic.

Modificările fundului de ochi

Modificările fundului de ochi nu apar decât în cazul instalării fenomenelor de hipertensiune intracraniană și constau în triada clasică: edem papilar, decolorare papilară și atrofia nervului

optic. Sunt frecvente în patologia endocrină cu sindrom tumoral hipofizar. În endocrinopatiile complicate cu diabet, se constată modificări de tipul retinopatiei.

Semnalăm, de asemenea, o serie de modificări oculare, cu frecvență scăzută, prezente în special în patologia endocrino-genetică (sindrom Turner etc.), ca: sclere albastre, epicantus etc.

EXPRESIA TEGUMENTARĂ A JOCULUI HORMONAL

La nivelul tegumentelor devine aparentă întreaga activitate metabolică, circulatorie, vegetativă etc. a organismului. Din complexul acestor factori rezultă o serie de calități ale pielii, care reprezintă tot atâtea elemente semiologice: temperatura, umiditatea, culoarea, grosimea, elasticitatea.

Hormonii, prin efectul lor multiplu, participă cu un coeficient important în determinismul calitativ al tegumentelor și, în consecință, patologia endocrină înregistrează o bogată semiologie tegumentară.

Temperatura tegumentelor

Temperatura tegumentelor depinde de mărimea debitului sanguin, debit reglat fie prin mecanisme locale – în funcție de necesitățile metabolice – fie prin mecanisme generale – în funcție de necesitățile termoreglării.

Tegumentele calde

Semnifică un debit sanguin periferic mai mare. Aceasta se realizează în hipertiroidism, unde sindromul hiperkinetic cardiac se asociază cu vasodilatația cutanată activă și calorigeneza crescută.

Tegumentele reci

Sunt expresia încetirii circulației periferice, ceea ce face să se piardă o cantitate

redușă de căldură prin piele. Aceasta se constată în bolile endocrine în care există: bradicardie, debit sanguin redus, viteză de circulație mică, hipovolemie, vasoconstricție periferică, adică în hipotiroidie, cașexia hipofizară, boala Addison, hipogonadisme.

Alternanțe termice tegumentare

Variațiile periodice ale temperaturii tegumentelor (calde, reci) sunt consecința alternanței vasoconstricției cu vasodilatația. Sunt caracteristice distoniilor vegetative din tetanie, hipertiroidie, sindroame hipoglicemice, sindroame catecolaminice, hiperestrogenism, climacteriu și sunt însoțite adesea de umezirea tegumentelor, de transpirație intermitentă, paroxistică.

Umiditatea tegumentelor

Umiditatea tegumentelor este determinată de activitatea secretorie a glandelor sudoripare și sebacee. De umiditatea tegumentelor depinde și luciul lor: tegumentele umede sunt mai lucioase, cele uscate, mate.

Tegumentele umede

Se datorează transpirației abundente, care poate fi generalizată sau localizată, permanentă sau paroxistică:

- în hipertiroidism, circulația periferică activă, intensificarea metabolismelor și hipertonia vegetativă determină transpirație abundentă, generalizată și permanentă, accentuată de efort și mai ales de emoții;
- creșterea suprafeței secretorii prin hiperplazia și hipertrofierea glandelor sudoripare este cauza transpirației din acromegalie; sunt transpirații generalizate, predominant axilare și la extremități, continue și cu miros dezagreabil, particular, accentuându-se premenstrual;
- modificările vegetative din hiperestrogenism determină puseuri de transpirație, în special axilară, cu miros caracteristic;
- în climacteriu, transpirațiile sunt abundente, generalizate, însoțesc valurile de căldură, sunt diurne și nocturne și uneori au orar fix;
- în tetanie sunt caracteristice transpirațiile reci, localizate în jumătatea superioară a corpului, la extremități, continue sau în puseuri, exacerbate de emoții și uneori extrem de abundente, mai ales pe palme și plante;
- crize de transpirație pot însoți fenomenele de hipoglicemie care apar episodic în: hiperinsulinism, hipotiroidie, cașexia hipofizară, insuficiența corticosuprarenală sau deblacurile catecolice din feocromocitom.
- sindroamele de virilizare se însoțesc de tegumente seboreice, transpirație mirositoare, disconfort igienic.

Tegumentele uscate

Sunt consecința unei activități sudoripare deficitare.

• În hipotiroidie, tegumentele sunt uscate și lipsite de luciu din cauza scăderii activității sudoripare, consecință a hipotoniei vegetative și a deficitului circulator periferic.

• În bolile endocrine în care survin deshidratări hipertone (pierderea unei cantități de apă proporțional mai mare decât cantitatea de sodiu) – de exemplu în diabetul insipid – din cauza deshidratării celulare și interstițiale, tegumentele sunt uscate, cu turgor diminuat și pliu cutanat persistent.

• Fenomene asemănătoare, determinate însă de deshidratări izotone (pierderea de apă și cea de sodiu sunt echilibrate) sau de deshidratări hipotone (pierderea de sodiu este mai mare decât cea hidrică), se descriu în boala Addison.

• O deshidratare a tegumentelor cu consecințe particulare, asemănătoare celei din senescență, o prezintă tegumentele, în special cele ale feței, în insuficiențele gonadice. Se manifestă prin riduri fine și dese la comisurile labiale, unghiul extern al ochilor, pretragian, încrețirea tegumentelor buzei superioare, a celor de pe fața dorsală a mâinilor etc.

• În cașexia hipofizară, participarea hipotiroidiană, hiposuprarenală și hipogonadică este factorul care, prin hipotonie vegetativă și circulatorie, explică lipsa sudorației, deci tegumentele uscate.

Grosimea tegumentelor

Grosimea tegumentelor traduce grosimea stratului dermic și imbibitiția lui hidrică.

Tegumentele groase

Sunt caracteristice acromegaliei și hipotiroidismului, dar au mecanism de producere și particularități semiologice diferite.

- În acromegalie, hiperplazia și hipertrofia celulară, exprimate la nivelul tegumentelor, le măresc suprafața și le îngroașă. Pielea capului, groasă și abundentă, formează pe cea-fă cute concentrice rare, dar profunde – „cutis gyrata“. Șanțurile frunții și ale feței se adâncesc. La mâini, eminențele interdigitale, ternare și hipoternare, proemină puternic între șanțurile adâncite. Întreaga suprafață a corpului pare capitonată cu un strat gros de piele. Desenul pielii este accentuat și reliefat, cu porii evidențiați și adânciți, astfel că, în ansamblu, prin grosimea și cutarea lor, tegumentele evocă aspectul „pahidermic“, al excesului de suprafață tegumentară.

- În hipotiroidie, defectele metabolice și circulatorii favorizează dezvoltarea stratului cornos și, consecutiv, exfolierea lui, iar edemul mucos infiltrază dermul. Rezultă îngroșarea tegumentelor care, din cauza edemului, sunt întinse, pufoase, cu pliuri șterse. Exfolierea bogată, persistentă și lipsa transpirației dau tegumentelor aspectul mat, prăfuit – descuamație furfuracee – care poate lua uneori aspect solzos – ihtiot.

Îngroșarea (hiperkeratoza) și descuamarea tegumentelor sunt mai intense și mai evidente în zonele cu frecare intensă – pe coate și genunchi – unde se regăsește, dacă se caută, chiar în formele atenuate de hipotiroidie.

– Descuamarea tegumentelor se constată și în tetania cronică, fiind o consecință a tulburărilor trofice pe care le generează hipoparatiroidismul.

Tegumentele subțiri

Sunt fie urmarea catabolismului proteic intens, fie a metabolismului proteic deficitar, factori la care se asociază tulburări vitaminice, hidroelectrolitice etc.

- Intensificarea arderilor, exfolierea rapidă a stratului cornos, transpirația abundentă explică de ce tegumentele sunt subțiri și fine în hipertiroidism.

- În cașexia hipofizară, boala Addison, hipogonadism, tegumentele sunt subțiri din cauza tulburărilor survenite în metabolismul proteic printr-un anabolism deficitar.

- În hipercorticism, fenomenul este invers, catabolismul proteic accentuat determină fragilitatea tegumentară.

Elasticitatea tegumentelor

Elasticitatea tegumentelor este o calitate rezultată din însumarea mai multor elemente: grosimea, hidratarea, lubrifierea prin secreția sudoripară și sebacee, structura țesutului elastic și a fibrelor musculare.

Elasticitatea este optimă în hipertiroidism și hiperestrogenie, rezultat al bunei troficități conferite de circulația sanguină vie în tegumente, de secreția seboreică și sudoripară mai intensă, de metabolismele active etc.

Elasticitatea este compromisă în bolile endocrine în care survin tulburări ale structurii proteinelor tisulare sau deshidratări:

- în acromegalie, țesutul elastic se hipertrofiază, tegumentele sunt groase, aderente la planurile subiacente, rigide;
- în hipotiroidie, infiltrația mucoasă a dermului și alterarea proteinelor structurale scad elasticitatea tegumentelor, care își pierd flexibilitatea și devin aderente, inextensibile;
- în bolile endocrine în care survin deshidratări, pierderi de proteine și de țesut gras subcutanat – boala Addison, diabetul insipid, cașexia hipofizară – tegumentele își pierd elasticitatea și,

uneori, atunci când tulburările sunt intense, pot căpăta rigiditate pergamentosă.

În general, tegumentele umede, subțiri și elastice sunt netede, moi și catifelate; tegumentele groase și uscate sunt aspre și rugoase.

Culoarea tegumentelor

Culoarea tegumentelor este condiționată de mai mulți factori: cantitatea și dispersia pigmentului melanic în melanocite, cantitatea și calitatea sângelui, circulația periferică etc.

Bolile endocrine produc o gamă largă de modificări ale culorii tegumentelor: unele specifice, altele nespecifice; unele generalizate, altele localizate; unele constante, altele paroxistice.

Tegumentele melanice

Îmbogățirea celulelor melanice din stratul Malpighi cu pigment melanic și expansiunea lui în celulă încheie culoarea tegumentelor cu nuanțe variate de: brun-închis – asemănător cojii de pâine neagră bine prăjită; arămiu-închis – asemănător cojii de pâine albă; cenușiu-închis – asemănător ardeziei; cafeniu-închis etc. Nuanțele depind de fondul pigmentar al tegumentelor; tegumentele anterior închise la culoare tind spre nuanțe de brun-închis sau cenușiu-închis; cele blonde spre nuanța cenușie.

Pigmentația melanocitară în forma ei cea mai tipică se constată în faza constituită a bolii Addison. Este o melanodermie caracteristică: generalizată, intensă, uniformă, deși uneori, rar, se poate prezenta sub formă de pete mici și dese care dau tegumentelor aspectul „pestruț”. Este însoțită constant și de pigmentarea mucoaselor. Intensificarea bruscă a pigmenției anunță un deficit acut cortizolic. La persoanele etnic pigmentate jocul inten-

sității sale este de luat în seamă. Menționăm pigmenția excesivă, generalizată și rapid evolutivă din adenomul hipofizar reactiv după suprarenalectomie bilaterală – sindromul Nelson.

În faza de debut a bolii Addison pigmenția are caracter zonal. Apare ca hiperpigmenție în zonele normal pigmentate – mameloane, areole mamare, linia albă, organe genitale externe, pe cicatricile preexistente apariției bolii, liniile de flexie palmară, zonele de frecare intensă (coate, genunchi, în zonele unde hainele freacă tegumentul etc.), zonele expuse la soare.

Hiperpigmenția zonală apare însă și în alte boli endocrine:

- în hipertiroidie tegumentele se hiperpigmentează periorbital (semnul Jellinek) și pe fața dorsală a mâinilor, mai ales în dreptul articulațiilor interfalangiene;
- în acromegalie, deseori ochii apar „încercănați” datorită hiperpigmentării pleoapelor;
- în hiperestrogenism sau după tratamentele intempestive cu estrogeni, areolele mamare și mameloanele se pigmentează intens, uneori atât de intens încât se produc cruste descumative melanice; totodată, se hiperpigmentează linia albă și se intensifică pigmenția zonei genitale;
- în hipercorticismul prin exces de ACTH apare pigmentarea cicatricelor pe fața dorsală a articulațiilor interfalangiene, coate etc.
- în hiperandrogenie apare hiperpigmentarea zonei genitale externe.
- în acantosis nigricans pigmenția este intensă, cu aspect marmorat, murdar, caracteristic la nivelul gâtului, coatelor etc.

Tegumentele eritematoase

Prezintă variate nuanțe și sunt caracteristice bolilor endocrine în care survine vasodilatația periferică și circulația activă:

- în hipertiroidie, tegumentele au culoare roz sau roz aprins, în special pe gât – pata roșie pretiroidiană (semnul Maranon), regiunea superioară a toracelui și față; culoarea se intensifică sau apare la emoții, realizând un adevărat „eritem emotiv“, eritemul „decolteului“;
- „eritemul emotiv“ este, de asemenea, frecvent în hiperestrogenism și spasmofilie;
- eritemul paroxistic al feței, gâtului și toracelui apare la climacteriu, făcând parte din sindromul mai complex al „valurilor de căldură“ și, de asemenea, în faza de liză a crizei acute hipercalemice;
- nuanța roșu-intens a tegumentelor, mai ales la față (pomeți, nas, bărbie) și extremități apare în hiperkorticismele metabolice;
- nuanța roșu-închis, cărămiziu este caracteristică obezităților cu policiemie;
- nuanța „carotenică“, roșcat-gălbuie, este specifică tegumentelor în cazul în care tulburările circulatorii se asociază cu depuneri de pigment carotenic din cauza defectului de transformare a carotenului în vitamina A. Apare în hipotiroidie sau în bolile în care există și hipotiroidie (cașexia hipofizară). Este evidentă pe fața palmară a mâinilor și obraji, unde formează o cloasmă caracteristică. Poate fi constatată și în diabetul zaharat.

Tegumentele cianotice

Se constată frecvent în bolile endocrine în care tulburările circulatorii – bradicardia, hipovolemia, viteza de circulație mică, pareza vasculară periferică – permit o pierdere mare de oxigen hematic. Din această categorie fac parte: hipotiroidia, cașexia hipofizară, boala Addison.

Cianoza tegumentelor, cu caracter paroxistic, impresionant, interesând în special extremitățile și apărând după expunerea la temperaturi joase, survine în tetanie și este consecința spasmelor arteriolare favorizate de hipocalcemie, uneori ajungând până la leziuni trofice.

Tegumentele palide

Tegumentele palide, cu diferite nuanțe de palid-gălbui, palid-ceros etc. sunt comune bolilor endocrine la care, în anumite perioade ale evoluției, predomină anemia asociată cu spasmul vascular periferic: cașexia hipofizară, hipotiroidia, insuficiențele gonadice.

Alternanțe de paloare cu eritem

Aceste fenomene au caracter paroxistic și se regăsesc în bolile endocrine cu mare instabilitate vegetativă, exprimată prin instabilitate vasomotorie: hipertiroidie, tetanie, descărcări catecolaminice, ca și în climacterium.

Paloarea și eritemul apar fie succesiv, fie simultan, în care caz tegumentele iau un aspect marmorat. Sunt interesate în special tegumentele extremităților, gâtului, feței.

O mărturie a instabilității vasomotorii, în aceste cazuri, o constituie dermografismul intens și persistent.

Tegumentele pătate

Rezultă din coexistența zonelor de tegument normal pigmentate cu zone hiperpigmentate

sau a tegumentelor hiperpigmentate cu zone de tegument depigmentat și prezintă următoarele caracteristici:

- în boala Albright apar pete brune sau galbene pe spate, lombe, coapse, gât;
- în hipertiroidie, hipotiroidie, acromegalie, cașexia hipofizară, pe tegumentele de culoare normală pot apărea zone de mărime variată de tegument depigmentat înconjurat sau nu de un halou hiperpigmentar (vitiligo); uneori, în boala Basedow, pretibial, în zona inferioară a gambelor și mai rar pe fața dorsală a picioarelor, tegumentele edemate au culoarea de la galben-portocaliu la violet;
- în boala Addison, pe un fond de hiperpigmentare a tegumentelor, apar pete normal colorate sau depigmentate;
- pete mici, hiperpigmentate, maronii sau roșiatice, izolate sau confluențe, în special pe față și spate (efelide), se observă frecvent în nanismul hipofizar. Alternanța zonelor pigmentate cu cele depigmentate – tip vitiligo – apare în special în patologia autoimună.

Tegumentele zebrate

Aspectul acestora se datorează unor striții colorate ce brăzdează tegumentele pe anumite zone și apar:

- în diferite forme de obezitate; strițiile au culoare alb-sidefie și sunt răspândite în special pe regiunea inferioară a abdomenului, mai rar pe șolduri, coapse, fese;
- în hipercorticismele metabolice; strițiile sunt roz-aprins sau violacee; au forma unor benzi cu lungimea între 2-10 cm și grosimea între câțiva milimetri și 2-4 cm. Sunt răspândite pe

flancurile abdomenului, la rădăcina membrelor, pe fese și, mai rar, pe fața internă a brațelor și coapselor, rădăcina sânilor etc. Uneori sunt izolate, dar de cele mai multe ori erup dintr-o zonă – inghinală sau axilară – și se răspândesc în evantai ca o flacără – *striuri în flamă*. Pielea care acoperă striurile este subțire și fin zbârcită, „ca o foaie de ceapă”. Dacă palpăm alunecând degetul de-a lungul unui striu, constatăm că striul este de fapt un șanț săpat în grosimea tegumentului. Acest element semiologic corespunde mecanismului de formare a striului: pierderea de proteine tegumentare, efect al excesului de cortizol. Culoarea roz-aprins este caracteristică striurilor recente și se datorează patului vascular vizibil prin transparența pojghiței de tegument care acoperă striul; culoarea violacee este caracteristică formelor avansate și se datorează stratului muscular subiacent, care apare prin transparență. Intensitatea colorației este direct proporțională cu intoxicația cortizolică și evoluează paralel cu ea.

Leziuni dermatozice sau dermatice

Tulburările trofice ale tegumentelor cauzate de endocrinopatii fac să se instaleze deseori leziuni de tip dermatozic sau dermatitic.

- În endocrinopatiile cu tegumente groase – acromegalie, dar mai ales hipotiroidie, la care, în contextul tulburărilor metabolice, apare și hipovitaminoza A – sunt frecvente leziunile de tipul: foliculozei (*piele de găină*),

hiperkeratozei foliculare (papule cornoase pe fața dorsală a brațelor, coapse și fese), frindermiei (mici proeminente ascuțite, cornoase ale pielii, în special la coate și genunchi), xerodermiei (pielea uscată cu descuamație scuamoasă), ihtiozei (descuamație în solzi).

- Friabilitatea vaselor tegumentare determină numeroase echimoze de culori diferite (roz, cafenii, violacee, galbene), în raport cu vechimea sufuziunii sanguine, în hiper-corticismul metabolic.

- Acneea rozacee, comedoanele, cicatricile de acnee sunt frecvente în hiperandrogeniile de origine corticosuprarenală, gonadală sau iatrogene.

- Xantelasmaele – depuneri de colesterol în tegumente – sunt frecvente în bolile endocrine în care există tulburări ale metabolismului

lipidic: hipotiroidie, obezitate, diabet zaharat, uneori acromegalie.

- Intertrigo, epidermofitia, pitiriazisul versicolor, epidermita strepto- sau stafilocică, ulcerale trofice etc. pot apărea în fazele de marasm metabolic ale hipotirodiilor, obezităților, cașexiei hipofizare, diabetului zaharat.

- Pruritul generalizat sau localizat (vaginal, uretral sau anal) este frecvent în hipoestrogenie, climacteriu, diabet zaharat și uneori în hipertirodie.

- Tulburările trofice tegumentare, în special la extremități, induse de modificările arteriovenoase sunt greu vindecabile și ușor suprainfectabile. Apar frecvent în diabetul zaharat și în bolile endocrine ce au drept complicație evolutivă diabetul.

PILOZITATEA – ELEMENT DE DIAGNOSTIC ÎN ENDOCRINOPATII

Părul prezintă o serie de particularități specifice, care, prin modificările lor patologice, devin elemente semiologice valoroase. Aceste particularități sunt:

- Distribuția foliculilor piloși – foliculii piloși, indiferent de sex, sunt distribuiți pe aproape întreaga suprafață a tegumentelor, cu excepția palmelor, plantelor, pleoapelor (nu și marginea lor liberă) și a penisului.

- Densitatea foliculilor piloși; foliculii piloși au densitatea cea mai mare pe pielea capului, față, pube și axilă și densitate mai redusă pe antebrățe, gambe și regiunea presternală; densitatea este foarte redusă pe fața internă a brațelor, fețele laterale ale toracelui și spate, fețele anterioară și laterală ale abdomenului.

- Lungimea firului de păr nu este aceeași pentru toți foliculii: cei din pielea capului produc părul cu cea mai lungă tijă; urmează, în ordine, părul din tegumentele feței, apoi cel din regiunile genitale și axilare; pe membre, lungimea firului de păr este foarte mică și minusculă în rest.

- Culoarea firului de păr – blondă, castanie sau brună – este determinată de abundența și distribuția pigmentului melanic în suprafața sau profunzimea filamentului pilos și are adesea un caracter rasial.

- Forma firului de păr – rectilinie, ondulată sau creată – depinde de forma foliculului

pilos: drept, curb sau răsucit. De regulă, părul pubian axilar și presternal este creț, iar cel corporal este drept.

- Grosimea firului de păr – părul din regiunea genitală este gros; mai puțin gros este cel de pe față și cap; în rest, este subțire sau foarte subțire.

- Luciul părului se datorează activității secretorii a glandelor sebacee cu care este prevăzut foliculul pilos; ele ung tija părului cu o peliculă fină de substanță grasă (sebum).

- Elasticitatea și rezistența firului de păr sunt consecința bunei sale troficități, a grosimii și gresării sale.

- Viața firului de păr este limitată în timp, durata sa fiind diferită în raport cu zona pe care o ocupă: 9 luni pentru pilozitatea bărbiei, 2 ani pentru cea a scalpului etc. În decursul existenței sale firul de păr parcurge mai multe faze de dezvoltare: catagenă – de creștere –, anagenă – de stagnare –, telegenă – de involuție. Firele de păr de pe corp se dezvoltă simultan, pe aceeași regiune coexistând fire de păr în diferite faze evolutive, fapt ce motivează o relativă constanță cantitativă.

Distribuția, densitatea, culoarea, forma, grosimea, luciul părului sunt caractere determinate genetic; de aici decurge marea diversitate individuală a pilozității.

Deși genetice, caracterele firului de păr sunt puse în valoare de factorii necesari

activării lor: vascularizația bulbului, desfășurarea metabolismelor etc. Majoritatea glandelor endocrine intervin activ, dar indirect (prin intermediul sistemului vegetativ al metabolismelor etc.) în troficitatea părului. O mențiune este însă necesară în legătură cu hormonii androgeni – corticoadrenali sau gonadici – care intervin direct în creșterea, dezvoltarea, calitatea, topografia și menținerea pilozității sexuale.

Intervenția androgenilor și efectul lor asupra organismului sunt direct proporționale cu sursa – corticoadrenală sau testiculară – și cu cantitatea hormonală prelucrată.

Acest efect al hormonilor androgeni împarte pilozitatea în *pilozitate sexuală*, dependentă în exclusivitate de androgeni (pilozitatea pubiană, axilară, a liniei albe, a feței, a regiunii presternale și periareolare), și *pilozitate corporală*, restul pilozității, a cărei creștere și dezvoltare, deși influențate de androgeni, pot avea loc și în lipsa lor.

Sensibilitatea pilozității la hormonii androgeni ține de existența la nivelul bulbilor piloși respectivi a unor receptori specifici. La rândul lor, acești receptori sunt determinați genetic și răspândiți inegal pe suprafața tegumentelor, ceea ce explică efectul zonal al androgenilor asupra pilozității. Harta pilozității androgene, în mod normal, ține seama de sex, cu variabilitate rasială.

Pilozitatea sexuală începe să se dezvolte la ambele sexe din momentul pubertății, moment de activare funcțională a corticoadrenalei (adrenarha) și a gonadelor (pubarha).

Prezența androgenilor corticoadrenali la ambele sexe (corticoadrenală este un organ comun atât sexului masculin cât și celui feminin) conferă organismului, indiferent de sex, o cantitate de androgeni suficientă și

necesară pentru a iniția și dezvolta moderat pilozitatea pubo-axilară. La bărbat se adaugă însă un contingent de androgeni suplimentar, în special de testosteron – androgen „forte” –, proveniți din testicul. Prin acești androgeni se impulsionează, dezvoltă și menține și restul pilozității sexuale, care este însă sensibilă la un prag mai crescut de androgeni: facială, pe linia albă, presternal, periareolar. Suplimentul de androgeni de care beneficiază bărbatul influențează și dezvoltarea pilozității corporale, care devine mai densă și mai viguroasă.

Ovarul secretă și el androgeni, dar în cantitate mică și de tip „slab”, astfel încât nu au efect în afara spațiului de pilozitate pubo-axilară. În schimb, estrogenii ovarieni se opun efectului androgenilor asupra restului pilozității sexuale.

Toate aceste considerații sumare asupra pilozității prefigurează numeroasele și variatele modificări ale pilozității în bolile endocrine.

Modificări ale dezvoltării pilozității (distribuție și densitate)

Deși prezentă pe aproape întreaga suprafață tegumentară, pilozitatea se dezvoltă inegal pe diferitele regiuni ale corpului:

- este bine dezvoltată, la ambele sexe, pe cap;
- este bine dezvoltată, la ambele sexe, pe pubis și în axile;
- este bine dezvoltată, dar numai la bărbat, pe față, linia albă și, facultativ, pe regiunea anterioară a toracelui, periareolar și pe regiunea sacrală;
- pilozitatea corporală, în rest, este slab dezvoltată, dar cu un plus pentru sexul masculin.

Dat fiind determinismul diferit al dezvoltării pilozității corpului și al pilozității sexuale, unele boli endocrine pot afecta întreaga pilozitate (în special bolile cu puternice implicații metabolice); altele, de exemplu cele ale glandelor producătoare de sexoizi, pot să-și limiteze efectul îndeosebi asupra sistemului de pilozitate pe care îl controlează, în speță asupra pilozității sexuale.

Deficitele de dezvoltare a pilozității

Pilozitatea generală – a capului, corpului și sexuală – este deficitară sau alterată în bolile endocrine ce induc puternice tulburări metabolice.

- Intensificarea metabolismelor (creșterea turnover-ului hormonal) în hipertiroidism scurtează viața firului de păr. Părul cade, fenomenul fiind mai evident la pilozitatea scalpului, unde părul se rărește difuz (alopecia difuză). Uneori căderea părului este rapidă și masivă (în 5-6 săptămâni), iar refacerea lentă. Pilozitatea corporală este diminuată și uneori chiar lipsește.

- Scăderea metabolismelor în hipotiroidism și cașexia hipofizară încetinește până la abolire creșterea părului și îl subminează trofic; părul devine casant, se rupe și se smulge ușor, ceea ce determină rărirea pilozității generale, în special a părului capului, sau dispariția ei, în special pubian și axilar. Căderea jumătății externe a pilozității sprâncenei este caracteristică (semnul Hertoghe).

Tulburările troficității generale din tetania cronică au efect asemănător.

Pilozitatea capului în exclusivitate – și în ciuda unei intensificări a pilozității în rest – cade în hiperandrogenizările corticosuprenale

sau gonadice. Căderea interesează îndeosebi creștetul capului (tip *tonsură*) și/sau golfurile frontale (tip *frunte înaltă*).

- Pilozitatea corporală și în special cea sexuală (dar nu și pilozitatea capului) sunt puternic afectate în insuficiențele corticosuprenale (boala Addison) și mai ales în cele gonadice.

- Insuficiențele gonadice severe – agonadismul – anulează complet dezvoltarea pilozității sexuale când survin prepubertar sau o răresc treptat până la dispariție dacă survin postpubertar.

În cazul insuficiențelor gonadice moderate, pilozitatea sexuală este incomplet dezvoltată atât ca areal, cât și ca densitate. Absența sau prezența pilozității în diferite stadii este, de asemenea, direct proporțională cu concentrația androgenică oferită de tratamentul substitutiv.

- Pilozitatea generală (corporală și sexuală), în afara pilozității capului, lipsește complet (tegumentele sunt „glabre”) într-o anumită formă de insuficiență gonadică – „testicul feminizat”. O tulburare genetică a receptorului pilos (defect de 5- α -reductază) anulează efectul androgenilor asupra pilozității.

Dezvoltarea excesivă a pilozității

În raport cu densitatea și arealul de distribuție, pilozitatea în exces se prezintă ca:

Hipertricoza

Reprezintă creșterea densității pilare, respectându-se însă arealul de distribuție normală.

Hirsutismul

Înseamnă, pe lângă intensificarea densității părului, și depășirea arealului normal de

dezvoltare. Hirsutismul este deci o hipertricoză cu areal depășit.

Virilismul pilar

Este o formă de dezvoltare excesivă a pilozității, caracteristică exclusiv sexului feminin. Interesează pilozitatea sexuală și constă în dezvoltarea acesteia pe zone care depășesc arealul de distribuție a pilozității sexuale feminine, împrumutând zonele de distribuție caracteristice pilozității sexuale masculine (fig. 33).

- Ca distribuție, virilismul pilar se poate dezvolta pe toate zonele specifice pilozității sexuale masculine (virilism pilar generalizat) sau se poate limita la una dintre aceste regiuni, la cea mentonieră (virilism pilar zonal) sau pe mai multe zone – de exemplu, pe buza superioară, dar și pe linia albă (virilism pilar plurizonal).

- Ca densitate, virilismul pilar poate rămâne în limite fiziologice, poate avea aspectul hipertricozei sau al hirsutismului. Ușoara pilozitate a buzei superioare sau fire răzlețe pe linia albă,

perimamar etc., frecvente mai ales la femeile brunete, la unele rase sau apărute la menopauză, nu au semnificație patologică.

Dezvoltarea excesivă a pilozității este legată exclusiv de patologia corticosuprarenalei sau a gonadelor – ca determinante ale hiperandrogeniei – dar și de posibilitatea unei hipersensibilități a receptorilor androgeni la valori normale de androgeni (prin scăderea pragului de receptivitate).

- Excesul moderat de androgeni corticosuprarenali – așa cum se întâmplă în hiper-corticismele metabolice, în unele tumori masculinizante ale ovarului, în ovarul polichistic sau în acromegalie – determină la bărbat o ușoară intensificare a pilozității, iar la femeie – virilism pilar moderat.

- Tumorile androgene secretante ale corticosuprarenalei (sindromul adrenogenital dobândit) sau unele tumori virilizante ale ovarului pot determina la bărbat intensificări ale pilozității de tipul hipertricozei sau, mai rar, al hirsutismului, iar la femeie – virilisme pilare cu hipertricoză sau hirsutism.



Fig. 33. Virilism pilar (piloitate dezvoltată la femeie la nivelul feței).

Modificări ale calității firului de păr

- Datorită bunei sale troficități prin activare metabolică și secretorie, în hipertiroidie firul de păr este subțire, lucios, mătăsos. Părul capului se ondulează uneori.

- În hiperestrogenism firul de păr este ceva mai gros, dar lucios, uneori seboreic.

- Tulburările metabolice din hipotiroidie fac ca firul de păr să fie gros, lipsit de luciu, aspru, uscat și casabil, să se smulgă ușor și să pară prăfuit din cauza descuamației furfuracee a pielii capului. Aspect asemănător are părul și în tetania cronică, firul de păr fiind însă subțire.

- Firul de păr care se dezvoltă sub acțiunea hormonilor androgeni este gros, lucios, lipsit de elasticitate, viguros și rezistent la smulgere. Uneori este ondulat sau creț.

- În acromegalie, firul de păr este gros și crește ușor.

Modificări ale culorii părului

În hipertiroidie, uneori părul albește precoce (caniție); există și posibilitatea unei albiri limitate, în meșe.

În boala Addison, prin acumularea pigmentului melanic în tijă, părul se înnegrește puternic, dar este lipsit de luciu, mat.

Pilozitatea dezvoltată de androgeni are, de asemenea, culoarea brună.

Când se consideră că pilozitatea este patologică și semnificația ei

- Pilozitatea sexuală nu poate fi interpretată ca normală sau patologică decât după consumarea pubertății, când se termină norma dezvoltării sexuale a organismului.

- Nedezvoltarea pilozității sexuale în timpul pubertății, tegumentele rămânând glabre și în continuare, denotă o insuficiență gonadală survenită de obicei în timpul dezvoltării embriofetale (disgenezie gonadală), dar manifestată la pubertate.

- Apariția tardivă a pilozității sexuale, dezvoltarea sa lentă și incompletă denotă existența unei funcționalități gonadale, dar sub baremurile necesarului sexualizării normale. Este tot consecința unei insuficiențe gonadice, însă a unei insuficiențe moderate.

La aprecierea pilozității sexuale a bărbatului trebuie avut în vedere că pilozitatea regiunii anterioare a pieptului (presternală, periareolară) este facultativă, iar lipsa ei nu are semnificație patologică. De asemenea, uneori și pilozitatea facială este rară sau incompletă; ea poate avea caracter etnic sau familial și devine semnificativă clinic numai dacă poate fi inclusă în contextul altor tulburări gonadice.

- Rărirea pilozității sexuale cu creșterea lentă sau, mai rar, căderea ei denotă în majoritatea cazurilor o insuficiență gonadală dobândită; ea poate fi însă și consecința altor tulburări endocrine, ca: hipotiroidia, insuficiența hipofizară, boala Addison.

- Creșterea excesivă a pilozității corporale, la bărbat, poate avea un caracter individual sau familial. Devine semnificativă numai în comparație cu pilozitatea anterioară a subiectului. Patologic, denotă o hiperandrogenie, de regulă de origine corticosuprarenală.

- Apariția la femeie a unei pilozități care ocupă zone caracteristice pilozității sexuale masculine denotă totdeauna o hiperandrogenizare de origine corticosuprarenală, ovariană sau mixtă.

Nu se interpretează ca patologică dispoziția pilozității la femei – de obicei brune – cu

următoarele aspecte: sprâncene stufoase și îmbinate pe linia mediană, cu schiță de pilozitate pe buza superioară sau și pe linia albă, cu pilozitate corporală ceva mai pronunțată. Acestea pot fi expresia unui caracter etnic sau familial.

Cu toată lipsa de semnificație patologică a acestor aspecte, persoanele în cauză trebuie ținute sub observație.

Normalitatea pilozității corporale feminine – noțiune cu parametri largi și variabili, de la aproape absență la aproape hirsutism – este determinată genetic și modelată de factori adjuvanți, geografici, climatici, socioeconomici, educaționali etc. și luată în considerare în funcție de climat, statutul socioestetic al persoanei și ambianță.

UNGHIILE ÎN ENDOCRINOPATII

Unghia propriu-zisă, produsul de keratinizare a epidermei, cu rol de protecție, poate să ofere amprenta unor eventuale evenimente patologice generale sau locale. Distrofiile unghiei nu sunt patognomonice, aceeași cauză putând avea expresii variate și aceeași modificare, cauze diferite.

Sub aspect semiologic sunt de luat în considerație următoarele elemente: mărimea, forma, grosimea, suprafața, transparența, culoarea, duritatea, lunula, eponichium (perionix) și hiponichium.

Toate aceste elemente sunt condiționate de desfășurarea normală a factorilor care dirijează troficitatea, circulația, metabolismele etc. Prin intermediul tulburărilor trofice, bolile endocrine se înscriu printre factorii determinanți ai distrofiilor unghiale.

Mărimea unghiilor

Mărimea unghiilor este în armonie cu dezvoltarea somatică.

Unghiile mari, *onicomegalia*, rezultatul macrosomiei, sunt caracteristice gigantismului și acromegaliei.

În gigantism, unghiile sunt mari în comparație cu ale subiecților normali: dar în comparație cu dezvoltarea somatică a gigantului, ele sunt proporționale cu restul structurilor.

În acromegalie, onicomegalia este însă absolută, consecința dezvoltării puternice a

ultimei falange care ia aspect hipocratic, gigant-acromegalia îmbinând ambele elemente.

Unghiile mici, *onicomicria*, sunt caracteristice nanismelor hipofizare și tiroidiene. În aceste cazuri, onicomicia este relativă, în armonie cu dezvoltarea somatică, dar în dizarmonie cu vârsta; este consecința microsomiei generalizate.

Forma unghiilor

În mod normal, forma unghiilor este convexă atât antero-posterior cât și lateral, cu marginea liberă a limbului în arc de cerc.

- Dezvoltarea vicioasă a patului unghial în acromegalie sau hipotiroidie poate produce aplatizarea unghiilor, cu margini laterale groase și ridicate, dar cu partea mediană adâncită, concavă (coilonichie); marginea liberă a limbului devine dreaptă prin creșterea disproporționată a extremităților laterale.

Uneori coilonichia poate fi observată și în hipertiroidism, hiperestrogenism, hipogonadism, boala Addison.

Grosimea unghiilor

Grosimea unghiilor rezultă din abundența celulelor keratinizate care alcătuiesc cele trei straturi ale limbului.

- Unghiile groase sunt fie consecința hiperplaziei celulare, așa cum se întâmplă în acromegalie, fie a hiperkeratinizării sau cornificării, ca în hipotiroidie.

- Unghiile subțiri se datoresc fie catabolismului intensificat, ca în hipertirodisme, fie hipoanabolismului, ca în boala lui Addison, cașexia hipofizară, nanisme, hipogonadisme.

Suprafața unghiilor

Suprafața unghiilor este în mod normal netedă și lucioasă.

- Unghii foarte netede și foarte lucioase pot avea cei cu hipertirodism și hiperestrogenism.

- Depresiunile punctiforme, crestele transversale, fisurile longitudinale ale unghiilor sunt frecvente în bolile endocrine cu tulburări trofice importante: hipotiroidism, tetanie, insuficiență hipofizară, anorexie nervoasă, boala Addison, diabet.

Transparența unghiilor

Unghiile normale sunt translucide, prin transparența lor apărând striuri longitudinale fine și bulele de aer din grosimea limbului (albugo).

Transparența unghiilor este mai mare în cazul unghiilor subțiri din hipertirodisme, cașexie hipofizară, nanisme hipofizare, hipogonadism.

Unghiile sunt mate atunci când sunt groase, ca în acromegalie sau hipotiroidism.

Culoarea unghiilor

Culoarea normală a unghiilor este roz-sifidie datorită structurii keratinei din limb și

vascularizării patului unghial care se vede prin transparența unghiei.

- Culoarea roz-aprins se regăsește în bolile endocrine cu unghii subțiri și vasodilație periferică: hipertirodism, hiperestrogenism.

- Culoarea vineție, cianotică este caracteristică deficiențelor circulatorii periferice din: hipotiroidie, boala Addison, insuficiența hipofizară. Ea poate surveni episodic în spasmele arteriale din tetanie, feocromocitom, hiperaldosteronism.

- Culoarea cenușiu-murdară, uneori cu striții sau plesniture înnegrite se constată în hipotiroidie și tetania cronică.

- Culoarea alb-cretoasă (leuconichie), punctată, striată sau în totalitate omogenă este frecventă în tetania cronică. În hiperestrogenie se pot observa pete de leuconichie cu evoluție ritmată de ciclul ovarian.

- Un lizereu brun care circumscrie zona lunulei apare uneori în boala Addison.

Duritatea unghiilor

- Unghiile elastice și moi se constată în hipertirodism, panhipopituitarism, hiperestrogenism; se rup ușor (se „agață”), după o linie de ruptură netedă și întinsă.

- Duritatea unghiilor este mare în acromegalie, uneori în hipotiroidie, dar mai ales în tetania cronică. Unghiile dure sunt casabile: se sparg ușor în fragmente sau se fisurează în falii neregulate.

- Lunula este suprafața albă, semilunară, cuprinsă între rădăcina și corpul unghiei. Ea se micșorează sau chiar dispare în hipertirodism și, din contră, se mărește în acromegalie și hipotiroidie.

- Eponichium (chenarul de epiteliu ușor keratinizat, format la zona de inclavare în piele

a rădăcinii unghiei) și hiponichium (epiteliul keratinizat care căptușește fața inferioară a marginii libere a unghiei) sunt subțiri și înguste în hipertiroidie, insuficiența hipofizară, boala Addison; sunt groase și late în acromegalie și hipotiroidie.

Afectarea troficității unghiilor favorizează infestări cu fungi (onicomicoze) sau microbi, fiind frecvent întâlnită în hipotiroidie, hipercorticism, insuficiență hipofizară.

Îmbinarea tuturor modificărilor sau numai o parte, asociate anamnezei, poate duce la un diagnostic prezumtiv foarte apropiat de realitate.

RĂSPUNSUL MUSCULAR AL MODIFICĂRILOR HORMONALE

Tulburările musculare în endocrinopatii survin ca o consecință a modificărilor structurale, metabolice sau de excitabilitate. Firește, o astfel de clasificare este arbitrară, deoarece – dată fiind unitatea morfofuncțională a mușchiului – modificarea unui asemenea element presupune afectarea complexului în totalitatea sa. Clasificarea se justifică însă prin aceea că exprimă factorul cauzal sau dominant al tulburării.

Miopatiile endocrine interesează atât musculatura scheletică (striată), cât și pe cea viscerală (netedă), simultan sau separat, în caz de simultaneitate cu predominanță de o parte sau de alta. Musculatura miocardului, de asemenea interesată, determinând tulburări cu o semiologie aparte, va fi tratată în capitole separate (v. *Tulburările cardiovasculare și E.C.G. în endocrinopatii*).

Factorii prin care bolile endocrine determină tulburări musculare sunt numeroși și variați. Astfel, în hipertiroidie, la realizarea miopatiei concură: deperdiția proteinelor musculare, hipertonia vegetativă, hipokaliemia, decuplarea fosforilării oxidative etc. Sunt însă și boli endocrine în care tulburarea musculară este provocată de un singur factor; de exemplu, în hipoparatiroidie crizele de contractură musculară au drept cauză unică scăderea calciului ionic.

Semiologia tulburărilor musculaturii scheletice din endocrinopatii se poate manifesta ca: modificări ale masei, ale tonusului, ale contracției musculare.

Modificările masei musculare

Hipertrofiile masei musculare

Semnul caracteristic al hipertrofiei musculare este creșterea în volum a mușchiului. În endocrinopatii, hipertrofia musculară este generalizată, cauza determinantă acționând asupra întregii mase musculare. În raport cu modalitatea lor de producere, se disting: hipertrofii musculare adevărate și hipertrofii musculare false.

Hipertrofiile musculare adevărate

Sunt consecința anabolismului proteic muscular activ și de durată, capabil să sintetizeze proteină musculară în exces. Asemenea proprietăți au în principal hormonul somatotrop și hormonii androgeni.

- De hormonul somatotrop este legată cea mai expresivă hipertrofie musculară. În acromegalie, oasele de lungime normală apar capitonate de o musculatură voluminoasă, masivă, bogată, bine reliefată. Este consecința hiperplaziei, dar mai ales a hipertrofiei celulelor musculare, indusă de hormonul somatotrop în exces.

• Hormonii androgeni sunt principalii factori care dezvoltă la bărbat musculatura caracteristică, element de sexualizare, de dimorfism sexual.

Secretați în exces – hiperandrogenism – la bărbat, ei nu reușesc să realizeze ca efect muscular decât o musculatură „bine reprezentată” în limitele largi ale normalului, în general o hipertrofie estetică. În schimb, hiperandrogenismul survenit la femeie poate produce hipertrofie musculară evidentă, apropiind dezvoltarea maselor de cea a musculaturii masculine „bine reprezentate” (hipercorticism, tumori ovariene virilizante, ovarul polichistic virilizant) – aspect dizarmonic, inestetic, comentabil.

Hipertrofiile musculare false

Apar ca urmare a infiltrării mușchiului (a spațiilor interstițiale interfasciculare, interfibrilare) fie cu țesutul adipos – ca în obezitate –, fie cu mucopolizaharide și apă – ca în mixedem, cu prezență de mioedem, evidențiat prin pensare musculară, și cu revenire lentă, fără reliefare clară a formei musculare, ci mai mult prin supradimensionarea segmentului cercetat.

Hipotrofiile masei musculare

În endocrinopatii, hipotrofiile masei musculare survin ca o tulburare musculară fie primitivă, fie secundară unei afecțiuni neurologice induse (hipotrofie sau atrofie musculară neuropată).

Hipotrofiile musculare primitive din endocrinopatii au drept caracter semiologic principal slaba dezvoltare a maselor musculare. Ele sunt fie consecința hipercatabolismului, fie a hipoanabolismului proteic.

Forma cea mai caracteristică de hipotrofie musculară o oferă hipertiroidismul. În formele intense ale hipertiroidiei – adenomul

toxic tiroidian, boala Basedow – deperdiția proteică este atât de intensă, încât masele musculare se topesc, aspect caracteristic cașexiei tiroidiene.

Deperdiție proteică musculară are loc și în hipercorticismele metabolice, unde hipotrofia musculară se produce prin degenerarea și hialinizarea fibrelor musculare prin suma efectelor catabolice și antianabolice proteice ale cortizonului.

Un aspect asemănător, de marcată reducere a volumului maselor musculare, dar printr-un mecanism diferit – hipoanabolism proteic – se constată în cașexia hipofizară. Insuficiența principalilor factori anabolizanti – hormonul somatotrop, hormonii corticosuprarenali, hormonii gonadici – caracteristici bolii, explică imposibilitatea valorificării factorilor de anabolizare proteică (activarea producerii de ARN).

Aceeași cauză – hipoanabolismul proteic – explică și hipotrofiile musculare din insuficiențele orbitice și diabetul zaharat insulino-dependent. Mecanismul este însă diferit, și anume:

- în insuficiențele orbitice, hipotrofia musculară este consecința insuficienței hormonilor androgeni, hormoni care participă activ la anabolismul proteic al mușchilor; apărută în copilărie, insuficiența orbitică împiedică dezvoltarea musculaturii scheletice, care rămâne debilă și infantilă; apărută la adult, determină involuția maselor musculare, al căror volum se reduce și care își pierd relieful;
- în diabetul insulinopriv, absența insulinei, elementul fundamental al anabolismului, explică topirea caracteristică a maselor musculare.

Hipotrofiile musculare neuropate din endocrinopatii sunt consecința afectării nervilor motori.

În diabetul insulinoziv, neuropatia specifică (periferică, spinală sau centrală) explică formele variate ale miopatiei: hipotrofia până la atrofie este unică sau multiplă, simetrică sau asimetrică etc.

În hipertiroidie, alături de hipotrofia musculară prin deperdiție proteică, poate exista și hipotrofia musculară neuropată, consecință a tireotoxicozei.

Edemul tecilor nervoase din hipotiroidie, și mai ales din mixedem, prin compresiuni asupra nervilor motori la nivelul orificiilor de urgență sau pe traiectul tunelurilor osoase, poate fi cauza unor hipotrofii musculare periferice.

Tot prin compresiunea mecanică a nervilor, produsă însă prin strâmtorarea orificiilor de urgență a tunelurilor osoase sau osteoligamentare, se explică hipo- sau atrofiile musculare din acromegalie. Ele interesează în special mușchii inervați de nervii facial, median, cubital sau peronier.

Diminuarea masei musculare, prin hipotrofie, anulează reliefurile ce mențineau tegumentele și tonusul tegumentar, care se transformă într-un fald acoperitor.

Modificările tonusului muscular

Tonusul muscular exprimă starea de tensiune a mușchiului în repaus și este indus în primul rând de influxul nervos motor și starea morfofuncțională a mușchiului.

Hipotonia musculară

Hipotonia musculară, caracterizată semiotic prin ștergerea reliefului muscular, mușchi de consistență moale, ușor depresibili

și cu mișcări ample, încete, se constată în endocrinopatiile în care unul sau ambii factori amintiți sunt afectați.

- În leziunile nervilor motori – acromegalie, mixedem, hipertiroidie – hipotrofiile sau atrofiile musculare se însoțesc și de hipotonie musculară.

- În bolile endocrine în care apar deficiențe în formarea substratului energetic muscular – hipotiroidie, cașexie hipofizară, fazele avansate ale hiperparatiroidismului metabolic, fazele avansate ale hipertiroidismului, boala Addison, insuficiențele orbitice – tensiunea mușchiului în repaus este, de asemenea, scăzută.

- Tulburările electrolitice sunt, la rândul lor, cauza hipotoniilor musculare din: hiperparatiroidism (consecință a creșterii Ca^{++}), boala Addison și hipoaldosteronism (consecință a creșterii K^+), hipoparatiroidism, hiperaldosteronism, sindrom suprarenometabolic (consecință a scăderii K^+).

Hipertonie musculară

Prezintă ca elemente semiologice: mușchi bine reliefați, de consistență fermă, elastici, cu tendonul întins și cu mișcări de amplitudine redusă.

Hipertonie musculară este caracteristică endocrinopatiilor în care au loc modificări electrolitice importante: creșterea Na^+ , ca în hiperaldosteronism, hipocalcemia severă, ca în criza de tetanie.

Modificările contracției musculare

Contracția musculară este o proprietate intrinsecă a mușchiului. Ea depinde în esență de: transmiterea excitației neuromusculare, de procesele metabolice, de integritatea aparatului contractil al mușchiului, grație

căruia energia chimică se transformă în energie mecanică.

Eficiența contracției musculare se apreciază prin forța contracturii (măsurată cu dinamometrul) și rezistența mușchiului la efort (obiectivizată cu ergograful Mosso).

Luând în considerație cele trei elemente esențiale ale contracției, cauza tulburărilor de contracție poate fi determinată de: modificările de transmitere a excitației neuromusculare, tulburarea proceselor metabolice specifice, afectarea aparatului muscular contractil.

Tulburările transiterii neuromusculare

Tulburările transiterii neuromusculare pot fi consecința unor modificări survenite în însuși sistemul nervos sau în factorii care intervin la medierea transiterii influxului nervos la placa motorie.

a. Tulburările survenite în sistemul nervos

Tulburările survenite în sistemul nervos sunt fie o consecință a acțiunii directe pe care unii hormoni o exercită asupra centrilor nervoși, fie a unor acțiuni mediate de unii ioni. De exemplu, hormonii tiroidieni în exces cresc excitabilitatea centrilor neuromotori, iar în minus, o scad: hormonii care reglează nivelul calcemiei prin ionii de calciu modifică permeabilitatea neuronilor centrali și periferici.

b. Tulburările survenite în medierea influxului nervos

Tulburările survenite în medierea influxului nervos la placa motorie sunt mai ales consecința modificării nivelului ionilor implicați în transmiterea excitației neuro-

motorii: Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^{+} , modificări electrolitice cu efecte clinice semnificative.

Ionul de calciu

Reduce excitabilitatea neuromusculară, având efect numai asupra musculaturii striate și netede, dar nu și asupra celei miocardice.

Scăderea calciului ionic în sânge determină hiperexcitabilitatea neuromusculară striată și netedă, ale cărei semne sunt:

a) Pentru musculatura striată:

Convulsii și contracturi musculare tonice, violente, dureroase. Contracturile pot fi localizate la un grup muscular, la unul sau mai multe segmente, sau pot fi generalizate, interesând întreaga musculatură scheletică. Segmentul interesat dobândește poziții și expresii caracteristice.

La față, contractura accentuată a orbicularului buzelor strânge și face să proemine buzele („bot de știucă”); contractura maseterilor strânge puternic maxilarele și reliefează maseterii (trismus), contractura mușchilor rizorius trage colțurile buzelor și descoperă dinții (râs sardonice).

La membrul superior, contractura determină de cele mai multe ori o poziție caracteristică – „mâna de mamoș” sau semnul Trousseau: adducția antebrațului, ușoară flexie a mâinii și rotare internă, extensia și adducția puternică a oaselor metacarpiene și a falangelor cu opoziția policelui pe celelalte degete, ușoară flexie a ultimei falange (fig. 34*). Alteori, degetele sunt în flexie forțată, acoperind policele în adducție („semnul pumnului”), sau se produce pronația mâinii și flexia sa pe rebordul cubital, cu degetele în adducție forțată și falangele ușor flectate sau, mai rar, cu degetele în extensie și îndepărtate.

La membrul inferior, contractura determină spasmul pedal: coapsa și gamba în

semiextensie, piciorul în extensie forțată și rotație internă, degetele flectate.

La coloana vertebrală, contractura musculaturii șanțurilor vertebrale determină, în raport cu grupul muscular interesat, poziții vicioase de tipul: opistotonus – extensia forțată a coloanei vertebrale, bolnavul sprijinindu-se în cap și călcâie; pleurostotonus – curbarea laterală a coloanei; emprostotonus – flexia coloanei vertebrale, a capului și a membrului inferior.

La musculatura gâtului se produce torticolis spasmodic sau redoarea cefei prin contractura mușchilor respectivi.

Mioclonii: contracții musculare involuntare, bruște, de scurtă durată, limitate la un singur mușchi sau la un grup muscular.

Fasciculații musculare: contracții musculare ondulatorii sau sub formă de secuse, limitate la un grup restrâns de fibre musculare.

Crampe funcționale: contracții tonice survenite la un grup muscular solicitat funcțional în mod repetat. Sunt de obicei legate de profesiune: „crampa scriitorului“, a pianistului, a croitorului etc.

Formele de hiperexcitabilitate neuromusculară descrise anterior se manifestă spontan, fără o cauză aparentă. Dar hiperexcitabilitatea poate exista în stare latentă și, în acest caz, pentru a fi pusă în evidență, trebuie provocată intenționat. Ea poate fi determinată prin excitarea mecanică sau electrică a unui nerv motor. Pentru ca excitația mecanică să se producă cu ușurință, nervul motor abordat trebuie să fie superficial, planul subiacent suficient de rigid, iar grupele musculare dependente de el situate superficial. Ambele condiții sunt îndeplinite de anumiți nervi.

- Nervul facial: poate fi excitat la jumătatea unei linii care ar uni jumătatea apofizei

zigomatice cu comisura labială. Percuția la acest nivel, în cazul hiperexcitabilității neuromusculare, determină o contracție „în fulger“ a grupelor musculare dependente („semnul Chvostek“). Numărul grupelor musculare care se contractă este proporțional cu hiperexcitabilitatea, ceea ce permite descrierea a patru grade ale semnului: Chvostek gr. I – contracția interesează numai orbicularul buzelor de partea percutată; Chvostek gr. II – contracția antrenează și aripioara nasului de partea respectivă; Chvostek gr. III – se contractă întreaga hemifață de partea percutată; Chvostek gr. IV – se contractă și hemifața controlaterală percuției. Semnul Chvostek gr. I nu are semnificație clinică.

- Nervul orbicular al pleoapelor: percutat la unghiul extern al ochiului determină, în caz de hiperexcitabilitate neuromusculară, o contracție „în fulger“ a orbicularului pleoapelor („semnul Weiss“).

- Nervul sciatic popliteu extern: percutat la gâtul peroneului determină, în caz de hiperexcitabilitate neuromusculară, flexia dorsală și abducția piciorului (semnul Lust).

- Nervul humeral: comprimat (cu brățara aparatului de tensiune) la jumătatea brațului, în caz de hiperexcitabilitate neuromusculară, face ca mâna să ia aspectul „mâinii de mamoș“ (semnul Trousseau).

- Nervul crural: în extensie forțată prin flexia trunchiului pe membrul inferior în extensie, subiectul fiind așezat, provoacă, în caz de hiperexcitabilitate neuromusculară, spasmul pedal (semnul Pool).

- Nervul lingual: excitat prin percuția limbii determină o depresiune trecătoare la locul percutat (semnul fosetei linguale sau semnul Schultze).

În cazul excitațiilor mecanice prin percute, acesta se poate excita digital sau cu ciocanul de reflexe; se vor aplica lovituri rapide și blânde. Se iau în considerație numai contracțiile rapide, „în fulger“, cele lente și ondulate fiind socotite contracții mioclonice fără semnificație clinică.

Excitația electrică denotă hiperexcitabilitate neuromusculară:

- atât în excitația faradică cât și la cea galvanică, pragul de contractură este mai mic decât cel al nervului normal (semnul Erb);
- cronaxia crește, reobaza scade;
- electromiograma înregistrează „trenuri“ de contractură declanșată de o singură excitație, dublete, triplete, multiple.

b) Pentru musculatura netedă, semnele hiperexcitabilității neuromusculare sunt:

- spasme ale musculaturii tractului digestiv, cu manifestări variate, în raport cu segmentul afectat: de la senzația de nod în gât până la blocaj esofagian în cazul spasmelor esofagiene: spasme gastrice cu dureri violente, însoțite uneori de expulzia explozivă a conținutului gastric; spasme intestinale, de la colon iritabil la colici lancinante, cu expulzia explozivă a conținutului intestinal;
- spasme ale musculaturii laringiene, în special la copii, cu caracter dramatic: dispnee intensă inspiratorie, tiraj, cornaj, ștergerea gropilor supra- și infraclaviculare, cianoza feței, exoftalmie, lăcrimare, sudorație abundentă – fenomene de sufocare acută, adevărate urgențe medicale;

- spasme ale musculaturii bronșice cu dispnee, uneori cu caracter astmatiform;
- spasme colecistice cu fenomene diskinetice;
- spasme ale vezicii urinare cu tenesme vezicale, polakiurie.

Intensitatea manifestărilor de hiperexcitabilitate neuromusculară este proporțională cu hipocalcemia. Manifestările spastice pot interesa numai musculatura striată, numai pe cea netedă sau pe amândouă. Scăderile moderate ale calcemiei nu declanșează crize spastice spontane, dar hiperexcitabilitatea poate fi descoperită prin excitația mecanică sau electrică a nervilor motori. În cazul unor rezultate incerte, se testează aceleași semne, dar în condițiile unor hipocalcemii provocate prin hiperpnee sau administrare de alcaline.

Hipocalcemia este caracteristică insuficienței paratiroidiene, ale cărei manifestări clinice – tetania latentă, tetania acută și tetania cronică – nu sunt decât expresia intensității hipocalcemiei și a perpetuării sale în timp. Atenuate, fenomenele hipocalcemice survin și în hiperestrogenie.

Creșterea calciului ionic în sânge determină scăderea excitabilității neuromusculare. Efectul se repercutează atât asupra musculaturii scheletice, cât și asupra celei viscerale și se manifestă prin hipotonie.

Semiologia hipotoniei musculaturii scheletice a fost descrisă în subcapitolul *Modificări ale tonusului muscular*.

În ceea ce privește hipotonia musculaturii viscerale, reținem ca fiind importante: hipotonia gastrică, generatoare a unor tulburări dispeptice, și cea intestinală, cauza meteorismului și a constipației rebele.

Testările electrice ale excitabilității neuromusculare sunt caracteristice, și anume: creșterea pragului de excitabilitate la curentul faradic sau galvanic, scăderea cronaxiei, creșterea reobazei, modificări electromiografice caracteristice.

Manifestările hipercalcemiei sunt caracteristice hiperparatiroidismului.

Ionul de magneziu

Este moderator al excitației neuromusculare. Rolul său este asemănător cu al ionului de calciu, alături de care intervine în condiționarea activității musculare; de asemenea, are rol în menținerea echilibrului calcic.

Hipomagneziemia determină: tremor amplu, neregulat, spastic, contracții musculare asemănătoare celor din tetanie sau cu caracter coreiform și semne ale hiperexcitabilității neuromusculare mecanice (semnele Chvostek, Trousseau pozitiv).

Ionul de potasiu

Este, de asemenea, implicat în excitabilitatea neuromusculară și propagarea influxului nervos. Modificarea nivelului său sanguin determină, pe lângă hipotonie până la paralizie flască, și fibrilații sau manifestări tetaniforme. Aceste manifestări sunt prezente atât în sindromul Conn (hiperaldosteronismul primar), hiperaldosteronismele secundare, hipertiroidie (deci în condiții de hipokaliemie), cât și în hipoaldosteronism, decompensările din boala Addison (deci în condiții de hiperkaliemie).

Alături de ionii de Ca, Mg și K în condiționarea excitabilității neuromusculare, dar mai puțin important pentru endocrinologie, mai intervin și ionii: Na, H, H_2PO_4 , HCl_3 . Formule de tipul:

$$\frac{Na^+ \cdot K^+}{Ca^{2+} \cdot Mg^{2+} \cdot H^+}$$

sau

$$\frac{HCO_3^- \cdot H_2PO_4^-}{Ca^{2+} \cdot Mg^{2+} \cdot H^+}$$

sau

$$\frac{K^+ \cdot H_2PO_4^- \cdot HCO_3^-}{Ca^{2+} \cdot Mg^{2+} \cdot H^+}$$

stabilesc raporturile dintre ionii implicați în condiționarea excitabilității neuromusculare: la numitor sunt ionii moderator ai excitabilității.

Tulburările proceselor metabolice specifice

Contractia mușchiului este posibilă datorită capacității lui de a transforma energia chimică în energie mecanică. Principalul combustibil energogen al mușchiului este glucoza, a cărei energie, rezultată din oxidarea ei, este acumulată de compuși macroergici – adenzintrifosfatul (ATP) și creatinfosfatul (CP). În mușchi, relația dintre oxidarea glucozei și formarea ATP-ului – „oxidarea fosforilantă” – este esențială; ATP-ul este cel care, la rândul său, eliberează energia capabilă de a produce contractia proteinelor contractile ale mușchiului.

În mușchi, combustibilul energogen este depozitat sub formă de glicogen. Acesta provine din: glucoza alimentară (glicogeneza), dar, în cea mai mare parte, din transformarea lipidelor (AGL și glicerol), acidului lactic și proteinelor (acizii aminați glucoformatori) în glucoză (neoglicogeneza). Intrarea glicogenului în ciclul de ardere presupune depolimerizarea sa (glicogenoliza) și parcurgerea unor etape metabolice intermediare, patronate de enzime și coenzime specifice.

Toate aceste fenomene sunt controlate de hormoni.

Semiologic, tulburările survenite în contracția musculară se traduc prin modificări ale forței musculare și ale capacității mușchiului de a desfășura un timp efectul contractil – durata eficienței contractile.

Diminuarea forței musculare

Prin diferite mecanisme metabolice, diminuarea forței musculare se constată în numeroase boli endocrine.

- În fazele avansate ale hipertiroidiei are loc o așa-zisă „decuplare a fosforilării oxidative”: intensificarea arderilor peste o anumită limită determină pierdere de energie calorică și formarea de CO_2 , împiedicându-se astfel formarea ATP-ului. În plus, procesul de glicoliză, accelerat, nu mai poate fi compensat de procesul de neoglicogeneză și se ajunge astfel la epuizarea substratului energetic din mușchi.

- În hipotiroidie, deficitul de hormoni tiroidieni scade arderile și, implicit, formarea ATP-ului.

- În boala Addison scăderea cortizolului diminuează neoglicogeneza: mușchiul, supus solicitării, își pierde rapid și progresiv, până la epuizare, rezervele de glicogen. Bolnavul pierde treptat forța musculară și obosește din ce în ce mai repede, ajungându-se la anularea activității musculare; oboseala se instalează la eforturi minime, eforturi ce nu depășesc necesarul propriei îngrijiri, apărând chiar refuzul energetic cerut de actul sexual.

- În cașexia hipofizară se combină tulburările induse de hipotiroidie (încetinirea arderilor) cu cele induse de hiposuprarenalism (epuizarea rezervelor energetice), rezultatul fiind scăderea forței musculare și oboseala la efort.

- În obezitate, hiperinsulinismul determină deplasarea glucozei și a fosfaților din sânge în adipocit. În plus, arderea glucozei este încetinită. Conținutul mușchiului în glucoză este sărac și din arderea ei rezultă cantități mici de ATP. În consecință, și forța musculară și rezistența la efort sunt diminuate.

Creșterea forței musculare

Consecință a modificărilor metabolice, survine în: fazele inițiale ale hipertiroidiei, când este favorizată fosforilarea oxidativă, iar neoglicogeneza activată de cortizol reușește să înlocuiască glicogenul consumat.

Un element de menționat este cel al administrării hormonilor anabolizanți proteici, în scop terapeutic sau de dopaj, cu efect al creșterii masei musculare, dar și al amplificării forței musculare.

Afectarea aparatului contractil muscular

Aparatul muscular este format din proteine specifice: miozină și actină, ca și actomiozină și tropomiozină. Ele sunt afectate în toate bolile endocrine în care există tulburări profunde ale metabolismului proteic: acromegalia, hipertiroidia, boala Addison, cașexia hipofizară, dar în mod special în hipercortizolism (indiferent de formă – endogenă sau exogenă).

OSUL – RECEPTOR MAJOR AL ANORMALITĂȚII ENDOCRINE INDUSE PATOLOGIC SAU CA ETAPĂ A ONTOGENIEI

Date de biologie osoasă

Funcțiile majore ale osului se rezumă la:

- este organul primordial în menținerea homeostaziei calcice și totodată depozitul major de fosfați, bicarbonați, potasiu și magneziu;
- asigură suportul „tare” al țesuturilor moi și biomecanica acțiunii musculare;
- sediul guvernant al hematopoezei la omul adult.

Pentru a-și îndeplini menirea funcțională, osul este sediul unui proces de degradare și reconstrucție continuă și echilibrată, proces ce asigură mobilizarea calciului și menține o arhitectonică optimă cu un consum material minim.

Dezechilibrul între degradare și formare duce la diminuarea cantității de os, sistemică sau localizată, și stă la baza majorității bolilor osoase.

Organismul prezintă două tipuri de os: osul cortical – învelișul extern, dens, cu rol major de suport – și osul trabecular sau spongios, cu rol activ metabolic.

Remodelarea osoasă este substratul celular și morfologic al turnover-ului osos și are drept funcție menținerea competenței biomecanice a scheletului, prin reducerea sau anularea leziunilor de oboseală, ca și prin menținerea

unei cantități adecvate de os tânăr cu densitate minerală relativ scăzută, pentru a satisface homeostazia minerală (Parfitt, 1988).

Acest proces este continuu, îndeplinit de osteoclaste și osteoblaste, elemente ce alcătuiesc sistemul de remodelare; aceasta are drept efect îndepărtarea continuă și înlocuirea unor mari cantități de țesut osos, proces îndeplinit de jocul între osteoclaste și osteoblaste, joc interreglabil și interinfluențabil.

Remodelarea osoasă mediază efectele benefice sau negative ale tuturor factorilor – endocrini, nutriționali sau mecanici – care acționează asupra osului și totodată, prin rapiditatea și cantitatea osului înlocuit, reglează aportul sau pierderea de os în diferite arealuri și momente, ale căror efecte însumate determină distribuția tridimensională și cantitatea de os din schelet.

De asemenea, rata turnover-ului determină vârsta țesutului osos și proprietățile fizice și chimice ale osului și, prin organizarea sistemului de remodelare, influențează profund răspunsul la intervențiile terapeutice.

Glandele endocrine controlează atât structura, cât și dezvoltarea osului.

În ceea ce privește *structura osului*, glandele endocrine intervin atât asupra tramei proteice – plaja proteică de depunere a cristalului osos – cât și asupra cristalului osos:

- trama proteică a osului – cantitatea și calitatea sa – este influențată de toți hormonii cu rol în metabolismul protidic: hormonul somatotrop, hormonii tiroidieni, cortizolul și hormonii sexoizi (gonadici și corticoadrenali);

- structura dură a osului, cristalul osos, este controlată mai ales de parathormon și tireocalcitonină și în mod secundar de estrogeni. Parathormonul dizolvă cristalul osos – elimină calciul din os; tireocalcitonina, printr-un efect direct sau poate prin blocarea efectului parathormonului, precipită cristalul osos – depune calciul în os; estrogenii depun, de asemenea, cristal osos.

Acțiunea parathormonului și a tireocalcitoninei, deși antagonistă, este în echilibru funcțional; osul pierde permanent calciu, dar, pe măsura pierderii, îl recuperează. Rezultă marea plasticitate a osului: structura sa rămâne aproximativ constantă, deși se remaniează continuu.

Din efectul antagonic al celor doi hormoni asupra calciului din oase rezultă homeostazia calciului în oase și, în același timp, homeostazia calciului în sânge. De fapt, calciul sanguin este elementul care reglează acțiunea celor doi hormoni: hipocalcemia stimulează secreția de parathormon, iar hipercalcemia, pe cea de tireocalcitonină (fig. 35).

În ceea ce privește dezvoltarea osului, unii hormoni au efect prioritar asupra diferențierii, alții asupra creșterii.

- Hormonii tiroidieni stimulează îndeosebi diferențierea osoasă, asigurând ritmul apariției nucleilor de osificare. Ei intervin, de asemenea, în reglarea ritmului de creștere a oaselor. În procesul propriu-zis de creștere au mai degrabă rolul de a amorsa efectul hormonului somatotrop. Ei stimulează resorbția osoasă responsabilă de hipercalcemia din hipertiroidism.

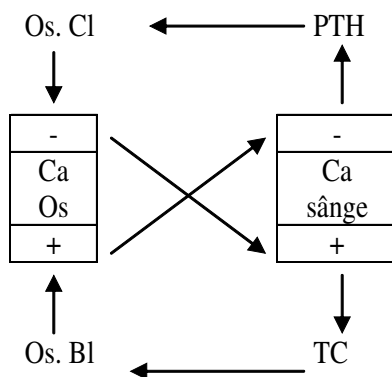


Fig. 35. Mecanismul de reglare a calciului.
PTH – parathormon; TC – tireocalcitonina;
Os.Bl. – osteoblaste

- Hormonul somatotrop (GH) controlează în principal creșterea oaselor – atât a celor membranale cât și a celor encondrale. El stimulează atât proliferarea periostală, cât și pe cea a cartilajelor diafizo-epifizare, deci creșterea în grosime și mai ales creșterea în lungime. GH nu are efecte directe asupra resorbției sau formării osoase, dar ar putea stimula sinteza de IGF-1 de către osteoblaste, factor local important în reglarea formării osoase.

- Hormonii gonadici, în doze mici, sunt stimulatori ai creșterii oaselor: în doze mari, caracteristice adultului, sunt inhibitori și măresc maturizarea osului. Atât estrogenii cât și androgenii au receptori pe osteoblaste și par a scădea resorbția osoasă.

- Vitamina D-1,25 (OH)₂ D₃ – are un rol similar cu al PTH, pentru că stimulează resorbția osoasă și inhibă sinteza colagenului și a matricei osoase.

- Glucocorticoizii stimulează resorbția osoasă, probabil printr-un mecanism indirect, scăderea absorbției calciului și creșterea consecutivă a PTH. În excesul prelungit de

glucocorticoizi este inhibată formarea colagenului. Se produce o depleție severă de osteoblaste disponibile pentru sinteza matricei.

- Insulina stimulează sinteza matricei osoase și formarea cartilajului, fiind unul dintre cei mai importanți hormoni care modulează creșterea scheletică normală. Asigură, de asemenea, mineralizarea osoasă normală.

În dinamica dezvoltării organismului, glandele endocrine intervin permanent asupra osului, dar unele dintre ele au priorități de acțiune, în raport cu perioada de dezvoltare ontogenetică:

- până la pubertate, sistemul osos parcurge o perioadă de creștere și diferențiere: apar nucleii de osificare, iar cartilajele de creștere sunt în plină activitate; perioada este patronată în special de somatotrop și hormonii tiroidieni;
- în timpul pubertății începe și se perfecțiază maturizarea osului; cartilajele de creștere se închid; osul atinge norma caracteristică dezvoltării sale; procesul este patronat în principal de hormonii gonadici, care în timpul pubertății cresc și ating norma corespunzătoare adultului; valorile lor crescute devin factori de inhibiție a efectului acumulator exercitat de somatotrop asupra osului;
- în perioada postpubertară, factorii endocriini nu fac decât să mențină structura și troficitatea osului, în ciuda unei permanente remanieri a materialului osos; masa osoasă maximă este realizată în a treia decadă de vârstă, apoi în mod normal apare o reducere a sa, lentă dar continuă, direct proporțională cu aportul sexoid al organismului; reducerea are un caracter lin, proporțional cu hipogonadismul de vârstă;

- la climacterium – în menopauză brutal, în andropauză lent –, prin deficitul sexoid fiziologic, apare o reducere severă de masă osoasă, cu efecte adeseori devastatoare asupra sistemului osos.

Dat fiind rolul glandelor endocrine asupra osului, efectele bolilor endocrine se vor repercuta asupra diferențierii, creșterii și structurii oaselor, cu dominante diferite, în raport cu glanda afectată și cu etapa ontogenică parcursă de organism.

Deoarece procesul de creștere și cel de diferențiere se determină reciproc, afectarea unui proces implică cointeressarea celuilalt, deși factorii determinanți ai acestor procese sunt diferiți.

Tulburări ale dezvoltării oaselor

Efectul clinic al acestor tulburări depinde de vârstă: apărute în perioada de creștere, ele determină fie hipotrofii staturale, fie hipertrofia taliei; apărute după terminarea creșterii fiziologice, după închiderea cartilajelor de creștere, efectul se exercită exclusiv asupra grosimii osului.

Încetinirea dezvoltării oaselor

Încetinirea dezvoltării oaselor (creștere lentă, diferențiere lentă) este un fenomen caracteristic, dar cu particularități și cauze diferite: mixedemul congenital și infantil, nanismul hipofizar, tulburări genetice cu implicații endocrine.

- În mixedemul congenital și infantil, lipsa hormonilor tiroidieni întârzie apariția și diversificarea nucleilor de osificare, afectează dimensiunea lor și activitatea proliferativă a cartilajelor de creștere. În consecință, vârsta osoasă rămâne cu mult în urma vârstei

cronologice: nucleii de osificare apar mai târziu, iar cartilajele de creștere persistă după vârsta cronologică de închidere. Deși stimulul de creștere există – STH-ul este normal –, efectul său asupra osului nu se poate exercita în lipsa amorsajului tiroidian. Este ca și cum, în lipsa hormonilor tiroidieni, potențialul creșterii osoase se află în repaus. Într-adevăr, administrarea hormonilor tiroidieni, în aceste cazuri, determină creșterea și diferențierea oaselor.

Prin comparație cu ritmul normal de apariție a nucleilor de osificare (vârstă osoasă) și de închidere a cartilajelor diafizo-epifizare, se poate stabili, în mixedem, momentul debutului bolii.

Rezultatul este hipotrofia staturală, cu atât mai precoce și mai intensă cu cât manifestările clinice ale mixedemului survin mai de timpuriu (reamintim că cei mai mulți nuclei de osificare apar în primii 3-4 ani). Este o hipotrofie dizarmonică, ce interesează mai ales oasele membrelor și ale trunchiului și mai puțin oasele capului: se păstrează proporțiile vârstei aparente cu ale celei cronologice.

- În nanismul hipofizar, apariția nucleilor de osificare rareori întârzie. Dar, chiar dacă „orarul biologic” de apariție este păstrat, nucleii rămân mici, stagnează sau se dezvoltă greu, iar cartilajele de creștere se mențin deschise sau se închid târziu, în perioada adultă.

Tulburarea dezvoltării oaselor este consecința secreției insuficiente de STH – elementul de activare a creșterii lor. În aceste cazuri, administrarea hormonilor tiroidieni este inefficientă; în schimb, administrarea de STH uman corijează creșterea oaselor cu atât mai bine cu cât tratamentul este instituit mai devreme, deci cu cât receptivitatea cartilajului este mai mare.

Rezultatul clinic al acestor tulburări este hipotrofia staturală marcată – *hipotrofie cu*

caracter armonic – în care toate elementele osoase sunt interesate, segmentele scheletului păstrând aparent proporția dintre ele. În realitate, examenul efectuat mai amănunțit evidențiază o oarecare disproporție între porțiunile distale ale extremităților (cap, mâini, picioare) și restul scheletului.

- Disgeneziile gonadale rezultate din linii haplo X (45, X; 45, X/46, XX etc.) sau din alterații ale gonozomului X se însoțesc constant de tulburări ale dezvoltării osoase. Exemplul tipic îl constituie sindromul Turner sau sindroamele paraturneriene. Apariția cu întârziere a nucleilor de osificare, deși semnalată, este rară; în schimb, este constantă creșterea lentă, talia rămânând mult sub normal (între 130-150 cm), deși cartilajele epifizare se mențin deschise mult timp după depășirea vârstei cronologice de sudare. Afectarea oaselor este inegală: membrele sunt mai mici în comparație cu trunchiul; al IV-lea și uneori al V-lea metacarpian sunt mai scurte etc.

Tulburarea dezvoltării oaselor este, în aceste cazuri, cu multă probabilitate, consecința unor defecte enzimatice ale nucleilor și cartilajelor de osificare; menționez valorile normale ale STH-ului endogen și faptul că administrarea hormonilor tiroidieni și a celui somatotrop este parțial inefficientă, necesitând doze crescute și durată mărită.

Clinic, rezultatul acestei tulburări de dezvoltare a oaselor este hipotrofia staturală marcată, cu malformații multiple și caracteristice (v. sindromul Turner).

Accelerarea dezvoltării oaselor

Dat fiind modul de acțiune a hormonilor asupra dezvoltării oaselor, bolile endocrine, prin combinații diverse, pot produce diferite modalități de accelerare. Acestea decurg din

disocierea fenomenelor de creștere și maturizare (diferențiere) și se pot clasifica în:

- a) creștere rapidă, dar și maturizare rapidă;
- b) creștere accelerată, dar maturizare lentă;
- c) creștere prelungită prin maturizare lentă;
- d) creștere reactivă după maturizare normală;

a. Creștere rapidă, dar și maturizare rapidă: inițial, procesul de creștere a oaselor este accelerat; în același timp, însă, nucleii de osificare și cartilajele de creștere se maturizează și se închid precoce. În consecință, creșterea începe prin a fi accelerată, dar durata ei este scurtată și oprită înainte de vârsta cronologică. Copiii afectați cresc rapid în prima etapă și-i depășesc pe cei normali de aceeași vârstă; curând însă ritmul creșterii lor scade, pentru a se opri precoce, astfel că talia lor, în final, rămâne sub baremul taliei normale.

Clinic, rezultă hipotrofie staturală moderată cu ușoare elemente dizarmonice: membrele, în special cele inferioare, sunt mai puțin dezvoltate în comparație cu trunchiul.

Fenomenul este caracteristic pubertății precoce adevărate sau pseudopubertăților precoce de origine gonadală sau corticosuprarenală și este datorat excesului hormonilor sexualizanți la o vârstă necorespunzătoare – mult prea timpuriu. Ei vor accelera desfășurarea filmului vital al dezvoltării osului, accelerându-i creșterea, dar și maturizarea.

O formă mai atenuată de creștere accelerată rapidă și maturizare precoce a oaselor are loc și în hipertiroidia infantilă: punctele de osificare apar precoce – creșterea osoasă este accelerată, dar și oprită înainte de timp prin închiderea precoce a cartilajelor. Rezultă

o ușoară alungire a taliei; oasele sunt însă gracile din cauza defectului de osificare periostală.

b. Creștere accelerată, dar maturizare lentă: creșterea este accelerată și copiii afectați îi depășesc ca talie pe cei normali, de aceeași vârstă; creșterea lor continuă însă în ritm relativ alert și dincolo de vârsta cronologică, cartilajele de creștere întârziind să se închidă. Această creștere accentuată și îndelungată realizează în cele din urmă hipertrofie staturală marcată, un adevărat gigantism. Creșterea interesează aproximativ egal toate segmentele scheletului, impresia de ansamblu fiind de gigantism armonice. La o privire mai atentă se remarcă însă ușoare disproporții între cap și trunchi – capul fiind ceva mai mic – și între trunchi și membrele inferioare, care sunt ceva mai lungi – distanța pube-sol crescută.

Creșterea intensificată și maturizarea lentă a oaselor se datorează secreției excesive de hormon somatotrop hipofizar, combinată cu insuficiența gonadală: excesul de hormon somatotrop activează creșterea oaselor, iar insuficiența hormonilor gonadici le întârzie maturizarea; cartilajele epifizare rămân deschise și hormonul somatotrop poate să-și exercite în continuare efectul de activare a creșterii oaselor. Fenomenele sunt caracteristice adenoamelor acidofile hipofizare survenite prepubertar și care, clinic, determină gigantismul cu infantilism genital.

c. Creșterea prelungită prin maturizare lentă: creșterea se desfășoară în ritm normal, dar cartilajele de creștere întârzie să se osifice; în consecință, procesul de creștere a oaselor continuă dincolo de vârsta cronologică normală a opririi sale. Rata de creștere a subiecților afectați este normală până la pubertate, dar în loc ca la pubertate creșterea lor să se încetinească, ea continuă și se oprește mai târziu.

Rezultă o alungire a taliei, moderată și disproporționată, deoarece creșterea interesează oasele lungi, în special ale membrilor inferioare, realizând tipul cunoscut de eunuchoidism. Această tulburare a creșterii oaselor este caracteristică unor insuficiențe gonadale survenite pre- sau intrapubertar (hipogonadismele hipogonadotrope și unele forme de hipogonadism primitiv, ca sindromul ovarelor paupere, unele cazuri de sindrom Klinefelter etc.).

Insuficiența gonadală explică mecanismul de producere a acestui tip particular de tulburare a creșterii: totul se petrece normal până la pubertate, când, în absența hormonilor gonadici, cartilajele de creștere nu se maturizează, iar hormonul somatotrop hipofizar își exercită în continuare efectul stimulator. Aceasta explică și interesarea cu precădere a oaselor lungi, prevăzute cu cele mai active cartilaje diafizo-epifizare.

Menționăm, de asemenea, ușoara hipertrofie staturală la copii cu boala Addison, prin hipoandrogenismul adrenal.

d. Creșterea reactivă după maturizarea osoasă: în acest caz, oasele sunt maturizate și procesul normal de creștere în lungime terminat – cartilajele de creștere sunt, firește, închise; oasele își intensifică însă creșterea în grosime și lățime. Procesul are loc prin intermediul țesutului subperiostal, element într-o perpetuă remaniere și permanent sensibil la acțiunea hormonului somatotrop.

În condițiile unui exces de hormon somatotrop, exces survenit după închiderea cartilajelor de conjugare, deci după terminarea creșterii în lungime a oaselor, periostul proliferază intens. Rezultatul acestei proliferări periostale este creșterea în toate dimensiunile a oaselor membranoase (bolta craniană, oasele feței, clavicula) și creșterea în grosime a

oaselor cartilaginoase (oasele mâinii și picio-ului, oasele lungi ale membrilor, vertebrele, coastele).

Fenomenul de creștere reactivă după maturizarea osului este caracteristic acromegaliei, boală datorată excesului de hormon somatotrop, produs în special de adenomul adenohipofizar eozinofil, survenită la adult.

Hipersomatotropismul cu debut prepubertar, cu atingerea însă a normei sexualizante și continuat postpubertar, îmbină modificări ce sugerează combinația celor două mecanisme – creșterea în lungime și îngroșarea subperiostală – elemente ce definesc giganto-acromegalia.

Tulburări ale structurii oaselor

Bolile endocrine afectează structura osoasă, modificând fie componenta dură a osului – cristallul osos – fie elementul de susținere a cristallului osos – trama protetică a osului. Se produc fie condensări, fie rarefierii ale osului, fie combinații de distrucție cu densificare osoasă.

- Tulburările metabolice grave din mixemul congenital determină nu numai întârzierea apariției nucleilor de osificare, ci și afectarea structurii lor. Nucleii, în special cei epifizari, apar radiologic formați din mai multe insule opace, de mărimi diferite, dispersați, uneori confluenți, cu aspect neomogen, poros sau scămos – disgenezia epifizară a oaselor lungi. Osificarea lor defectuoasă duce la deformări osoase, în special ale capului femural, care se curbează sub greutatea corpului.

- Activitatea periostală intensă din acromegalie îngroașă oasele: compacta oaselor lungi se densifică și se îngroașă, desenul rețelei

trabeculare se șterge, ochiurile dispar sau se micșorează, canalul medular se îngustează; apofizele și crestele de inserție osoasă se hipertrofiază; tabla internă și externă a craniului se îngroașă; corpul vertebrelor devine voluminos, coastele late etc. Adesea apar osteofite. Orificiile și tunelurile osoase se îngustează. Periostoza hipertrofiază falangele, în special extremitatea lor și mai ales ultima falangă, dându-le aspectul caracteristic, semilunar; la nivelul vertebrelor se formează ciocuri de papagal.

Paralel cu fenomenele peri- și hiperostozante, în acromegalie – și tot ca efect al excesului de hormon somatotrop, dar asupra structurii collagenului – apar fenomene de osteoporoză. Sunt afectate în special oasele de susținere a greutateii corporale: partea inferioară a coloanei vertebrale, bazinul, membrele inferioare. La vertebre și bazin osteoporoza este difuză: la extremități ea este în plaje mai mult sau mai puțin limitate; predomină la ultimele falange, ale căror capete hipertrofiate contrastează cu hipertransparența și marginile îngustate și neregulate ale corpului.

- Fenomene de condensare osoasă, dar de mai mică intensitate, se constată și în hipoparatiroidism. În lipsa hormonului paratiroidian, echilibrul dintre mobilizarea și depunerea osoasă se strică în favoarea depunerii de cristal osos. Densitatea oaselor crește, compacta și trabeculele se îngroașă și sunt afectate mai ales oasele calotei, vertebrele și bazinul. Fenomenul este însă atenuat.

- Cele mai intense fenomene de distrugere a structurii osoase au loc în hiperparatiroidism. Excesul de hormon paratiroidian activând osteoclastele, dizolvă cristalul osos și degradează substanța fundamentală. Are loc o puternică liză osoasă difuză și în focare. Compacta

oaselor se subțiază, cavitatea medulară se lărgeste, în sistemul trabecular apar ochiuri largi, lamina dura dispare etc. În corticala metafizelor apar cavități osoase – geode – de mărimi variate, unice sau confluențe. Deși ca fenomen reactiv are loc și o activare osteoblastică, reconstrucția de os nu reușește să contracareze dezastrele lizei; oasele se tasează, se deformează, se rup cu ușurință, se sudează cu greutate, apar adesea pseudoartroze etc.

Osteoporoza generalizată – element patologic singular sau asociat unor alte entități morbide – este o boală scheletică sistemică, caracterizată prin:

- masă osoasă scăzută;
- deteriorare a microarhitectonicii țesutului osos;
- accentuarea consecutivă a fragilității osoase;
- exacerbare a posibilității de a suferi fracturi.

Osteoporoza este multă vreme asimptomatică, acest interval vizând dificultatea unui diagnostic precoce. Un diagnostic precoce permite profilaxia efectelor severe ale fracturilor survenite pe fondul structurilor afectate de diminuarea masei osoase. Osteoporozele endocrine sunt consecința unor minusuri sau excese hormonale, ceea ce a dus la următoarea clasificare:

A. Osteoporoza sexoidoprivă, proces dependent de deficitul sau absența unuia sau a tuturor hormonilor sexoizi, apărut patologic (insuficiențele gonadice primare sau secundare, hiperprolactinemie etc.) sau fiziologic (menopauza), de-a lungul procesului de ontogeneză.

B. Osteoporoza prin tulburări ale hormonilor calciotropi ia în discuție excesul de PTH (hiperparatiroidismul primar și/sau

secundar), deficitul de vitamina D3 sau de calcitonină.

C. Osteoporoza prin tulburări ale hormonilor de creștere: deficitul de GH la adult, deficitul de insulină, deficitul de IGF-1.

D. Osteoporoza tiroxinică prin excesul de hormoni tiroidieni.

E. Osteoporoză adrenală prin excesul de glucocorticoizi endo- sau exogeni.

Indiferent de cauză, se produce un dezechilibru marcat între formarea și distrucția osoasă, în favoarea ultimei, ce are drept consecință o serie de manifestări comune, precum:

- fracturile oaselor bogate în os trabecular, fracturile vertebrale prin tasare,

fractura radiusului distal, fractura gleznei;

- fracturi ale osului cortical – ale colului femural, humerusului proximal, pelvisului etc.;
- sindrom algic sever, cu impotență funcțională;
- modificări în minus ale înălțimii și diverse modificări de curbură ale coloanei vertebrale, fapt ce diminuează distanța palmă-sol, scurtează lungimea gâtului, modifică configurația cuștii toracice cu înfundarea sternului, ceea ce induce tulburări respiratorii consecutive, cutarea peretelui abdominal etc. (vezi osteoporoza).

SEMIOLOGIA CARDIOVASCULARĂ ÎN ENDOCRINOPATII

Tulburările trofice, metabolice, electrolitice, hidrice, vegetative sunt principalele manifestări prin care bolile endocrine asociază la patologia lor și aparatul cardiovascular.

Există boli endocrine în care tulburările cardiovasculare sunt consecința unui singur factor declanșator, de exemplu bolile paratiroidiei; în majoritatea bolilor endocrine însă, afectarea cardiovasculară este plurifactorială – de exemplu, în hipertiroidie se sumează: hipersimpatotonia, tulburările energodinamice ale fibrei cardiace, tulburările circulatorii periferice etc.

Intensitatea afectării cardiovasculare în endocrinopatii poate fi diferită: de la simpla solicitare funcțională, la dereglarea funcțională și chiar la lezarea structurală, deci de la simpla participare adaptativă la îmbolnăvirea organică. De exemplu, în hipertiroidism, la începutul bolii, intensificarea arderilor solicită creșterea adaptativă a travaliului cardiac, travaliu care însă nu depășește parametrii solicitărilor cardiace de efort; în etapa următoare apar tulburări de ritm, expresie a dereglărilor metabolice ale miocardului; acestea sunt urmate de suferința organică a miocardului – hipertrofie, dilatație, decompensare – rezultatul firesc al unor solicitări care nu mai au acoperire metabolică, datorită epuizării rezervelor energodinamice produse între timp.

În general, și exemplul de mai sus este edificator, în majoritatea endocrinopatiilor, tulburările cardiovasculare evoluează progresiv spre insuficiență cardiacă, element care întuneacă prognosticul. Dar, de fapt, toate cointereseările cardiace din endocrinopatii, chiar și cele fără evoluție lentă spre insuficiență cardiacă, sunt redutabile; oricând, o ischemie coronariană, o modificare electrolitică, un puseu de hipertensiune arterială se pot însoți de stop cardiac.

Tulburările cardiovasculare din unele endocrinopatii au caracter cronic (acromegalie, mixedem, hipertiroidie, hipercorticism etc.); altele sunt episodice, legate de modul paroxistic de evoluție a bolii care le-a produs (feocromocitom, tetanie acută); altele au caracter ciclic (de exemplu, tulburările cardiovasculare din hiperestrogenie).

Modificări cardiace de volum

Cordul mic

În endocrinopatii, cordul mic poate fi determinat de:

- microsomia – consecință a insuficienței de hormon somatotrop survenită în copilărie (nanismul hipofizar) – înscrisă în contextul microvisceriei și cordul mic; cardiomicria este însă relativă,

fiind în armonie cu restul dezvoltării somatice a nănilui, dar nu și în comparație cu cel al subiecților normali de aceeași vârstă;

- de asemenea, cordul este relativ mic – dar numai în raport cu dezvoltarea taliei și a celorlalte viscere – în cazul excesului de hormon somatotrop survenit în copilărie (gigantism);
- tulburările de metabolism protidic, deficitul energodinamic, hipovolemia, fenomene caracteristice insuficienței corticosuprenale sau panhipofiziei, fac ca în boala Addison și în insuficiența hipofizară cordul să fie mic, în „picătură“, cu greutatea de cca 115 g;
- leziunile degenerative ale miocardului (atrofia brună) determină hipotrofia cordului la indivizii cu diabet zaharat.

Cordul mare

Ca și cardiomicria, cardiomegalia din endocrinopatii poate fi determinată de:

- excesul de hormon somatotrop survenit la adult – acromegalie; prin hiperplazia și mai ales prin hipertrofia celulară pe care o provoacă determină, în cadrul unei macroviscerii generalizate, și hipertrofia cordului; volumul cordului atinge dimensiunile cordului „bovin“, iar greutatea sa valori de 400-500 g sau chiar mai mari;
- infiltrația mucoidă a miocardului, tumefierea și vascularizarea fibrelor musculare, hipotonia și distensia lor, fac ca în mixedem și hipotiroidie volumul cordului să fie mărit, greutatea sa putând ajunge până la 500 g, elemente la care trebuie adăugate existența și persistența exsudatului pericardic, factor major ce definește cardiomegalia mixedematoasă;

– ca o consecință a efortului adaptativ și a depunerii grăsimii în țesutul subepicardic, subendocardic și în interstiții, cordul este hipertrofiat și în obezitate, proporțional cu greutatea.

Tulburări ale dinamicii cardiace

În raport cu tulburările produse, endocrinopatiile pot determina fie hipotonia, fie hipertonia funcțională a cordului.

Hipotonia cardiacă

Hipotonia cardiacă, fiind o consecință a tulburărilor metabolice și/sau vegetative, poate însoți atât formele cu hipertrofie, cât și pe cele de hipotrofie cardiacă. Deoarece presupune scăderea forței de contracție a miocardului, determină: asurzirea zgomotelor cardiace, atenuarea până la ștergere a șocului apexian, pulsul moale, depresibil, uneori filiform, scăderea volumului/bătăie și a debitului pe minut, creșterea timpului de circulație.

- Aspectul cel mai tipic de hipotonie cardiacă este cel din hipotiroidie și mai ales din mixedem. Factorii care o determină sunt: afectarea fibrei miocardice care devine infiltrată, flască și cu striatiile șterse, hipotonia simpatică, încetinirea arderilor celulare, sărăcia în substrat energodinamic etc. Cordul este hipoton (travaliu cardiac redus, debit sistolic redus) atât prin lipsa de solicitare (hipotonie vegetativă), cât și prin miocardoză metabolică. Stimularea sa, în aceste condiții (hormoni tiroidieni, digitală etc.), nu are acoperire energodinamică și poate fi urmată de fenomene anoxemice grave.

- În boala Addison, hipotonia cardiacă este consecința sumării mai multor factori: tulburări electrolitice (hiponatriemie și

hiperkaliemie), deficit energodinamic (defect în formarea ATP, consecință a tulburărilor metabolismului glucidic), degradarea fibrei miocardice (efect al perturbațiilor metabolismului proteic). Absența cortizolului, factor prin care se asigură refacerea rezervelor energetice, limitează, în boala Addison, răspunsul cordului la solicitări; eforturile mici atrag tahicardia, factor compensator al deficienței travaliului cardiac, și scăderea tensiunii arteriale.

- În cașexia hipofizară, hipotonia cardiacă apare ca o consecință a insuficienței corticosuprarenalei și hipotiroidiei, pe care le determină insuficiența hipofizară globală.

- În fazele avansate ale hipercorticismului poate apărea, de asemenea, hipotonie miocardică. Deteriorările structurale ale miocardului – consecință a vicerii metabolismului protidic, tulburările de conductibilitate – consecință a hipokaliemiei, deficitul energetic – consecință a tulburărilor din metabolismul glucidic, suprasolicitarea cordului – prin hipervolemie și creșterea rezistenței periferice – sunt principalii factori ai hipotoniei cardiace din fazele avansate ale hipercorticismului.

- Un aspect particular îl are hipotonia cardiacă din acromegalie. Se consideră a fi datorată calității proaste a proteinelor din structura fibrei miocardice (efect al anabolismului proteic în exces, dar anarhic, determinat de hormonul somatotrop) și, mai probabil, faptului că fibra miocardică, cu cât este mai hipertrofiată, cu atât își reface mai greu gradientul electric și își prelungește timpul de excitație. Pe acest tip de miodistrofie, supraadăugarea hipertensiunii arteriale – instalează tot ca o consecință a excesului de hormon somatotrop – grăbește evoluția spre insuficiență cardiacă.

Hipertonia cardiacă

În endocrinopatii, hipertonia cardiacă poate fi permanentă – ca în hipertiroidism – sau poate apărea episodic, cu ocazia unei descărcări paroxistice catecolaminice, a unei crize de hipoglicemie sau de tetanie etc.

Hipertonia cardiacă presupune: intensificarea arderilor în fibra cardiacă, existența unor rezerve energodinamice capabile să acopere arderile mai vii, prezența unor factori care să activeze stimularea cordului. Rezultă intensificarea travaliului cardiac, care are drept consecințe: creșterea debitului-bătaie (efect al măririi forței de contracție miocardică la un volum sanguin corespunzător), creșterea debitului circulator (efect al expulziei sistolice și al tahicardiei), scăderea vitezei liniare medii cu scurtarea timpului de circulație.

Zgomotele cardiace sunt puternice, sonore, uneori clacate; șocul apexian violent și etalat; pulsul tahicardic săltăreț, amplu; arterele carotide și aorta abdominală vizibil pulsatile.

– Cea mai caracteristică formă de cardiopatie hipertonică de origine endocrină este cea din hipertiroidism. La apariția ei concură mai mulți factori: hipertonia simpatică prin efectul permisiv al catecolaminelor (creșterea densității receptorilor β adrenergici) și acțiunea directă a hormonilor tiroidieni asupra excitabilității cordului –, întoarcerea venoasă crescută, hipervolemia, creșterea forței de contracție a miocardului – prin hipertonie metabolică.

Deși arderile sunt mai intense, refacerea substratului energetic (glicogen, compuși fosforilați – ATP) este activată (efectul cuplării proceselor oxidative cu cele de fosforilare), iar cordul face față în bune condiții suprasolicitării induse de accelerarea proceselor oxidative și a hipersimpaticotoniei; aceasta însă

numai în faza „stenică”, compensată a bolii. De îndată ce procesele catabolice devin prevalente, rezervele energetice scad (prin decuplarea proceselor oxidative de cele de fosforilare) și cordul, în continuare hiperstimulat, devine incapabil să răspundă solicitărilor.

– În fazele inițiale ale hipercorticismului, performanțele travaliului cardiac sunt de asemenea crescute – este efectul mai bunei eficiențe metabolice, rezultate din ușurința cu care se formează ATP și cu care se asigură rezervele energodinamice prin neoglicogeneză.

Hipertonii cardiace episodice, de scurtă durată și parțial asemănătoare celor din hipertiroidism, se constată în feocromocitom, catecolaminemiile funcționale, insulinom, hipoglicemiile funcționale, obezitate cu hiperinsulinism. În aceste cazuri hipertonia cardiacă este determinată de catecolamine. Cordul devine hiperkinetic, dar efortul său este susținut numai de substratul energo-dinamic preexistent; consumul energetic decurge fără posibilități de recuperare, ceea ce, în eventualitatea unui atac prelungit, determină epuizarea rezervelor.

Tulburări ale ritmului cardiac

Endocrinopatiile oferă întreaga gamă a tulburărilor de ritm cardiac: cu ritm rapid sau lent, cu ritm regulat sau neregulat, cu modificări de ritm constante sau ocazionale. Sunt frecvente tulburările cu afectarea automatismului cardiac.

Endocrinopatii cu ritm cardiac accelerat (hiperkineziile)

Ritmul cardiac accelerat apare în toate bolile endocrine în care există hipertonie simpatică.

- În tireotxicoză, hipertonia simpatică are dublă origine: efectul catecolaminic mediat de acțiunea permisivă a hormonilor tiroidieni și acțiunea ei directă asupra receptorilor specifici din centrii de automatism cardiac.

Tahicardia în hipertiroidism, constantă, este considerată unul dintre simptomele cardinale ale bolii. Se prezintă ca o tahicardie sinusală, dar cu unele particularități: ritm mai mare de 100 bătăi/minut, extrem de labil – se modifică la cea mai mică mișcare și la emoții, nu dispare în somn și în repaus (permanentă), nu se rărește prin excitarea reflexă a vagului (de exemplu prin compresiunea globilor oculari); nu cedează după administrarea digitalei și a β -blocantelor (crește turnover-ul metabolic al digitalei).

Pe acest fond de tahicardie sinusală, în tireotxicoze apar frecvent tulburări de ritm: extrasistole atriale persistente sau trecătoare, crize de tahicardie atrială paroxistică, fibrilație atrială paroxistică sau *flutter* paroxistic (în cca 10-15%). De menționat trecerea cu ușurință de la o tulburare de ritm la alta și într-un sens și invers.

Deși nu există un paralelism riguros între frecvența pulsului și intensitatea tireotoxicozei, apariția extrasistolelor, dar mai ales a *flutter*-ului, a tahicardiei paroxistice sau a fibrilației atriale, denotă depășirea fazei de hipertonie simpatică și apariția unei suferințe cardiace organice – cardiotireoză.

- În hipercatecolaminemie (feocromocitom sau descărcări catecolaminice funcționale) tulburările de ritm cardiac sunt exclusiv consecința hipersimpaticotoniei. Ele survin de obicei în accese, fie sub formă de tahicardie sinusală, frecvent însoțită de extrasistole, fie ca fibrilație sau ca tahicardie atrială paroxistică; mai rar – tahicardie ventriculară.

- În bolile endocrine care induc crize hipoglicemice (insuficiența hipofizară – boala Addison, hipotiroidia, obezitatea, insulinomul sau hiperinsulinismul funcțional), hipoglicemia antrenând descărcări catecolaminice, produce modificările de ritm cardiac caracteristice hipercatecolaminemiei, în general tulburări episodice.

- În tetanie, scăderea calciului ionic – element moderator al excitabilității neuromusculare – determină tahicardii sinusale cu sau fără extrasistole. În accesul de tetanie, scăderea brutală a calciului ionic antrenează crize de tahicardie paroxistică sau fibrilație cu pericolul de stop cardiac.

- În hiperestrogenie și climacteriu dezechilibrul vegetativ prilejuiește, premenstrual, în cazul hiperestrogeniei sau însoțind valurile de căldură în cazul climacteriului, crize de tahicardie sinusală, extrasistole, fibrilație sau chiar tahicardie paroxistică.

Endocrinopatii cu ritm cardiac lent (bradikineziile)

În bolile endocrine, ritmul cardiac lent este datorat fie unor tulburări de excitabilitate (hipertonie vagală sau hipotonie simpatică), fie unor tulburări de conductibilitate (blocuri), consecința unor dezechilibre ionice sau leziuni miocardice.

- Hipotiroidia este boala endocrină prin excelență bradicardizantă. Rărirea ritmului cardiac este determinată de dominanța vagală, la rândul ei consecință a hipotoniei simpatice (absența efectului simpatoton și catecolaminic permisiv al hormonilor tiroidieni). Ritmul sinus al se situează în jurul a 50 bătăi/minut; în cca 33% dintre cazuri există și tulburări de conducere, care interesează joncțiunea atrio-ventriculară și etajul ventricular.

- Insuficiența hipofizară evoluează cu bradicardie, determinată probabil de hipotiroidia pe care o implică.

- În hiperparatiroidism, bradicardia este consecința modificărilor de excitabilitate determinate de hipercalcemie. Aceeași hipercalcemie poate însă provoca aritmii ventriculare și chiar fibrilație ventriculară.

- În boala Addison se poate produce oprirea temporară sau terminală a activității centrului sinus al din cauza hiperkaliemiei.

- În acromegalie și gigantism, bradicardia pare să fie consecința modificărilor de excitabilitate survenite ca urmare a hipertrofiei fibrei miocardice.

În formele grave sau în stadiile avansate, comatoase ale hiperinsulinismului se constată, de asemenea, bradicardia.

Modificări auscultatorii

Asurzirea zgomotelor cardiace

Asurzirea zgomotelor cardiace este caracteristică tuturor bolilor endocrine în care se produce hipotonie cardiacă sau revărsat pericardic: acromegalia, gigantismul, insuficiență tiroidiană primară, cașexia hipofizară, boala Addison, insuficiență tiroidiană primară (mixedem).

Intensificarea zgomotelor cardiace

Intensificarea zgomotelor cardiace se percepe în bolile endocrine în care cordul este hipertonic: hipertiroidia, feocromocitomul, catecolaminemiile funcționale, hipoglicemiile, tetania acută, hiperkorticismul, obezitatea.

Accentuarea zgomotului I la vârful este frecventă în bolile endocrine care evoluează cu tahicardie: hipertiroidia, feocromocitomul, tetania.

Accentuarea zgomotului II la aortă este frecventă în endocrinopatiile în care se produce hipertensiune arterială: hipertiroidia, hipercorticismul, obezitatea, feocromocitomul, hiperaldosteronismul primar sau secundar.

Accentuarea zgomotului II la pulmonară denotă creșterea presiunii în mica circulație; apare uneori în hipertiroidism.

Suflurile oficiale

Modificările dinamicii circulatorii din tireotoxicoză facilitează apariția suflurilor cardiace: violența ejecției ventriculare, creșterea debitului sanguin, accelerarea vitezei fluxului sanguin, tensiunea diferențială mare fac ca unda sanguină să intre în vibrație și, totodată, lovind puternic pereții și valvulele, să determine vibrația lor.

Suflurile intense sau slabe, sistolice și rareori diastolice, uni- sau pluriorificiale, excelează prin inconstanța lor. Prin mecanisme și cu caractere stetacustice asemănătoare, ele pot apărea și în puseurile de hipertensiune generate de descărcările catecolaminice din feocromocitom sau hipercatecolaminemiile funcționale.

Sufluri cu caracterul celor întâlnite în sindroamele anemice pot apărea în cașexia hipofizară, ca urmare a hipovolemiei și deficitului eritrocitar.

În acromegalie sau mixedem, suflurile oficiale pot apărea prin malocluzia valvelor datorate hipertrofiei cardiace. Hipertrofia ventriculului stâng și scleroza aortei explică suflul sistolic care apare uneori în sindromul Cushing.

Modificări ale tensiunii arteriale

Valoarea tensiunii arteriale depinde de următorii factori: forța de pompare – tonusul

funcțional cardiac –, calitatea conductorilor – elasticitatea vaselor –, fluidul circulant – cantitatea și calitatea sângelui circulant.

Aceste elemente pot fi influențate în mod diferit, dar constant, de bolile endocrine, rezultând scăderi sau creșteri ale tensiunii arteriale.

Hipotensiunea arterială

Hipotensiunea arterială este constantă în boala Addison, hipotiroidie, insuficiența hipofizară, hipoadosteronism.

- În boala Addison, hipotensiunea arterială este unul dintre semnele cardinale; hipotensiunea interesează atât presiunea sistolică, cât și pe cea diastolică, scăderile fiind convergente. Se instalează progresiv: în perioada de stare a bolii valorile tensiunii sistolice sunt sub 100 mmHg, iar ale celei diastolice, sub 60 mmHg, valori care la efort, în loc să crească, scad; în fazele de decompensare a bolii (criza addisoniană) tensiunea se prăbușește, valorile maximei scăzând sub 50 mmHg, iar cele ale minimei până la anulare, adesea colaps.

Principalii factori determinanți ai hipotensiunii addisoniene sunt: miocardiopatia metabolică (epuizarea rezervelor energo-dinamice, tulburările electrolitice – scăderea Na^+ și creșterea K^+) și hipovolemia – scăderea masei circulante (consecință a deperdiției hidroelectrolitice).

- În hipotiroidie, în faza inițială, până la alterarea vasculară secundară, hipotensiunea arterială interesează în special presiunea sistolică; presiunea diastolică poate fi crescută. În orice caz, tensiunea diferențială este mică.

Scăderea tensiunii sistolice se datorează hipotoniei cardiace și hiposimpaticotoniei; scăderea tensiunii diferențiale și, eventual, creșterea presiunii diastolice sunt consecința creșterii rezistenței vasculare prin procese ateromatoase.

- În cașexia hipofizară, hipotensiunea are drept cauză principală hiposuprarenalismul, la care se adaugă hipotiroidia. Scăderile tensiunii sunt importante, interesând atât maxima cât și minima; valorile se situează pentru tensiunea sistolică între 60 și 80 mmHg și pentru tensiunea diastolică între 30 și 40 mmHg.

- În hipoaldosteronism, tensiunea arterială scade mai ales din cauza hipovolemiei, consecință a deperdiției hidrosodice.

- În unele forme de feocromocitom, crizele paroxistice de hipertensiune arterială alternează cu prăbușiri tensionale, până la colaps.

Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială este constantă în hiperaldosteronism, hipercorticismul și hipertiroidie, frecventă în acromegalie și înconstantă în unele forme de feocromocitom, descărcări catecolaminice funcționale, stări hipoglicemice, obezitate.

- În hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn), hipertensiunea arterială este constantă, bine tolerată și interesează în mod egal atât tensiunea maximă cât și pe cea minimă. Valorile se situează în jurul a 200 mmHg pentru maximă și a 100 mmHg pentru minimă, dar pot fi și mai crescute. Este consecința hipervolemiei determinate de retenția sodică și a hipertoniiei arteriale determinate de hiperaldosteronism. Variațiile majore și frecvente ale tensiunii arteriale exclud hiperaldosteronismul.

- În hipercorticismul metabolic, hipertensiunea arterială – dominantă ca simptom prin frecvență (80-85%) și complicații – se instalează progresiv, în perioada de stare a bolii, interesând atât maxima cât și minima, și atingând valori de 200-250 mmHg pentru maximă și de 100-150 mmHg pentru minimă. În patologia hipertensiunii sistolice se incriminează,

în principal, creșterea volemiei (retenția de apă și sodiu), iar în patogenia hipertensiunii diastolice – creșterea rezistenței vasculare prin atero- și arterioscleroză, consecință a tulburărilor survenite în metabolismul lipidelor și mucopolizaharidelor. La acestea se adaugă efectul mineralo- și glucocorticoizilor, de a crește sensibilitatea vaselor la substanțele presoare.

- În hipertiroidie, hipertensiunea arterială are anumite caracteristici: tensiunea sistolică este crescută, însă moderat; tensiunea diastolică este scăzută, având drept consecință tensiunea diferențială mare. Aceste particularități se datoresc tulburărilor de dinamică circulatorie proprii hipertiroidismului: forța cu care este ejectat sângele din ventricul pune în tensiune coloana sanguină arterială și presează puternic pereții arteriali, determinând creșterea tensiunii sistolice; vasodilatația periferică (efect al hipertoniiei vagale) scade presiunea diastolică. De fapt, scăderea minime este elementul constant și caracteristic; tensiunea diferențială mare este consecința diferenței mari dintre valorile tensiunii sistolice – normale sau ușor crescute – și ale tensiunii diastolice, întotdeauna scăzută.

Diferențiala semnificativă motivează fenomenele denumite generic eretism vascular: pulsul lutei, tremorul corpului, pulsul unghial etc. – fenomene asemănătoare cu cele din insuficiența aortică.

- În acromegalie, hipertensiunea arterială este relativ frecventă (aproximativ în 30% dintre cazuri). Explicația ei este incertă; se incriminează: coexistența hiperaldosteronismului sau a efectului mineralocorticoid-like al somatotropului, hipervolemia și modificarea pereților vasculari ca urmare a tulburărilor metabolice.

- În feocromocitom, hipertensiunea arterială are caracter paroxistic, prin salturi tensionale care survin fie pe un fond de tensiune normală (în 15% dintre cazuri), fie pe un fond de hipertensiune moderată (în 50% din cazuri). Paroxisme de tensiune sunt brutale și masive, în câteva minute valorile tensiunii sistolice putând să se ridice până la 350 mmHg, iar ale celei diastolice, la 200 mmHg.

Cauza acestor paroxisme o constituie descărcările bruște și masive de catecolamine care provoacă: la nivelul cordului – sindrom hiperkinetic, la nivelul vaselor – puternică vasoconstricție, iar la nivelul sângelui circulant – creșterea vâscozității prin hemoconcentrație.

- În sindromul hipoglicemic (insulinom, hiperinsulinism funcțional) tensiunea arterială are caracter instabil, puseurile de hipertensiune fiind determinate de descărcările catecolaminice prilejuite de căderile glicemiei (vezi sindromul glicocateolic).

- În obezitate, la început, tensiunea arterială are caracter instabil datorită sindromului hipoglicemic; cu timpul, hipertensiunea arterială devine permanentă și crește progresiv datorită hiperkortizolismului asociat obezității și tulburărilor metabolismului lipidic care modifică rezistența vasculară (ateroscleroza).

- În hiperestrogenism și în climacteriu tensiunea arterială este labilă; puseurile tensionale, în general cu valori mici, sunt determinate de distonia vegetativă care caracterizează atât hiperestrogenismul cât și climacteriul. Percepția acestor jocuri tensionale este supărătoare și antrenează tulburări psihice de tip anxios.

Patologia endocrină implică cu regularitate tulburări vasculare; unele sunt predominant funcționale, altele lezionale.

Tulburări vasculare funcționale

Toate bolile endocrine care pot determina dezechilibru vegetativ asociază la simptomatologia lor clinică tulburări vasomotorii.

- În descărcările catecolaminice (feocromocitom, descărcări catecolaminice funcționale), succesiunea tulburărilor vasomotorii este caracteristică: în timpul accesului se produce o puternică vasoconstricție, care determină paloarea tegumentelor feței și extremităților și suspendă filtratul glomerular, urmată – în faza de rezoluție – de vasodilatație, transpirații, înroșirea tegumentelor și micțiuni frecvente și imperioase.

- În tetania acută, vasoconstricția periferică însoțește cu regularitate accesul tetanic. Extremitățile sunt palide și reci.

- În tetania latentă și cronică, motilitatea vasculară periferică este extrem de labilă. Vasoconstricțiile apar cu ușurință, de exemplu la cele mai mici variații de temperatură și interesează în special extremitățile. Extinderea și intensificarea tulburărilor vasomotorii sunt foarte variate și instabile; poate fi interesată o porțiune dintr-un segment, de exemplu un deget, sau un segment întreg sau mai multe segmente; tegumentele sunt uniform palide sau marmorate, zonele palide alternând cu zone cu colorație normală; alteori extremitățile sunt cianotice. Tulburările circulatorii, în toate formele de tetanie, sunt însoțite de diverse manifestări parestetice: furnicături, înțepături, amorțeli, dureri, senzația de deget mort etc.

- În hiperestrogenism, labilitatea motorie vasculară este asemănătoare cu cea din tetania latentă, îndeosebi în a doua jumătate a ciclului sau în zilele care precedă menstra, când dominantă vagală poate determina tulburări în zona genitală – congestii ale organelor genitale externe – sau extragenitale – puseuri hemoroidale, varicoase, epistaxis, gingivoragii, hemoptizii, hemoragii conjunctivale etc.

- În climacteriu, tulburările vasculare funcționale sunt principalul factor determinant al sindromului caracteristic, „valurile de căldură”: eritem brusc care interesează în special partea superioară a trunchiului, gâtul și fața, cu senzație de căldură intensă și transpirație abundentă. Fenomenul se produce fără cauză aparentă, ziua și noaptea, cu frecvență de la 1-2 la mai mult de 10 paroxisme pe zi. Crizele survin pe un fond de labilitate vasomotorie asemănătoare celei din tetanie.

- În insuficiențele gonadale, în special în cele ovariene și cu precădere în cele secundare, labilitatea vasomotorie este constantă și asemănătoare celei din tetania cronică, dar se poate manifesta și paroxistic, sub forma „valurilor de căldură”.

- În hipertiroidism, tulburările vasculare funcționale au caracter mai aparte: au aspectul vasodilatației periferice, dând tegumentelor permanent culoarea rozată, în special în regiunea tiroidei; creșterea temperaturii tegumentelor provoacă bolnavului senzația continuă de căldură și termofobie. Menționăm dermografismul exagerat. Pe acest fond, marea labilitate psihică a hipertiroidienilor facilitează exacerbarea vasodilatației și apariția „eritemului emotiv”, „eritemului pudic”.

Tulburări vasculare lezionale

Bolile endocrine în care survin tulburări ale metabolismului proteic, lipidic, glucidic,

electrolitic asociază în complexul lor simptomatic și tulburări vasculare lezionale. Aceste tulburări interesează atât arterele (atero- și arterioscleroza), cât și venele (insuficiența venoasă cronică).

Deși procesele lezionale vasculare sunt comune din punct de vedere morfopatologic, afectarea cu predilecție a unor vase sau sisteme vasculare, intensitatea și evoluția proceselor sunt particulare fiecărei boli endocrine. Aceasta presupune că fiecare glandă endocrină intervine în mod determinant în patogenia fenomenului, presupunere rămasă încă neelucidată.

- În acromegalie, hiperglicemia, creșterea cantității de acizi grași liberi, retenția de sodiu, dereglările în sinteza proteinelor, tulburările dinamicii circulatorii, ca și megalizarea structurilor, sunt factorii incriminați în hipertrofia vaselor și degenerarea lor structurală. Procesul sclerogen afectează toate elementele constitutive ale peretelui vascular și interesează arterele mari, arterele coronare și vasele periferice. Varicele sunt frecvente.

- În hipotiroidie domină procesele ateroscleroase (depuneri lipidice și reacție scleroasă în intima arterelor mari). Sunt interesate arterele mari și viscerale – coronare, pancreatice, renale –, ceea ce explică afectarea organelor respective.

În patogenia aterosclerozei hipotiroidiene sunt incriminate mai ales tulburările metabolismului lipidic – hipercolesterolemia, creșterea cantității de acizi grași liberi, de fosfolipide și beta-lipoproteine –, tulburările în metabolismul mucoproteinelor și încetinirea circulației.

Varicele sunt, de asemenea, frecvente în hipotiroidie. Ele sunt consecința hipotoniei simpatică, hipotoniei musculaturii netede a

peretelui – scăderea tonusului funcțional celular prin diminuarea arderilor și a încetării circulației de întoarcere.

- În feocromocitom, procesul aterosclerotic, care afectează cu predilecție aorta și coronarele, este consecința mobilizării lipidelor produsă de adrenalina, cu creșterea colesterolului, acizilor grași liberi și a fosfolipidelor. Se adaugă și traumatismul mecanic al vaselor, produs de coloana puternic ejectată de ventricul și recepționată de peretele unui vas cu elasticitatea scăzută prin hipersimpatotonie.

- În hiperparatiroidism, tulburările vasculare se caracterizează prin leziuni necrotice urmate de calcifiere, leziuni constituite în media vaselor mijlocii.

- În tetanie, se constată precipitări calcare în diferite țesuturi și organe, ca și în media vaselor, în special a arterelor bazilare.

- În diabetul insulinar, leziunile vasculare sunt precoce, intense și evoluează rapid. Leziunile vasculare sunt variate: ateroscleroza afectează aorta, arterele coronare, cerebrale și renale; arterioscleroza (hialinizarea și sclerozarea arterelor) interesează, de asemenea, vasele mari, în special ale membrilor inferioare, dar și vasele mici – microangiopatie – din retină, ficat, splină, rinichi.

În patogenia vasculopatiei diabetice se incriminează tulburările în metabolismul lipidic induse de absența insulinei, la care se adaugă și acțiunea altor factori – kaliceina – implicați în apariția tulburărilor pancreatice.

- În hipercorticism, atero- și arterioscleroza par favorizate de efectul corticoizilor asupra mucopolizaharidelor, lipidelor și echilibrului fluidocoagulant, dar mai plauzibil ar fi efectul aterogen al acestora, care ar facilita acțiunea

aterogenă a unui presupus factor imunitar. Sunt interesate vasele cerebrale, coronarele, aorta. Arterele mici și arteriolele prezintă frecvent fenomene de hialinizare.

O tulburare particulară hipercortizolismului este friabilitatea vaselor mici, determinantă de liza proteică a peretelui vascular. Ea este cauza unui sindrom hemoragipar, în general banal și numai uneori redutabil, manifestat prin sufuziuni sanguine, hemoptizii, gingivoragii, hematemeze, melene etc.

Insuficiența venoasă cronică, frecventă, este favorizată de: hipotonia peretelui vascular (liza proteică), presiunea venoasă crescută, scăderea vitezei de circulație, staza venoasă. Sunt afectate venele mari – varice ale membrilor inferioare – și mai ales venele mici și superficiale.

La față – pe bărbie, pomeții obrazilor, pe nas – venele mici și superficiale, dilatate și sinuoase, desenează arabescuri de telangiectazie. Tegumentele zonelor respective sunt de culoare roșu închis sau cianozate, consecință a dezoxigenării puternice a sângelui prin stază.

Afectarea pericardului

În hipotiroidie și mai ales în mixedem, edemul mucos invadează tegumentele, mucoasele și seroasele. Infiltratul pericardic – vâscos, gălbui și bogat în albumină – poate fi uneori masiv, atingând 300-400 ml și dând cordului aspectul radiografic caracteristic, „în carafă”.

În cașexia hipofizară s-a semnalat uneori existența unui revărsat pericardic mic cantitativ, dar bogat în proteine și cristale de colesterol.

În acromegalie a fost consemnată îngroșarea pericardului și calcifierea sa.

TULBURĂRILE GASTROINTESTINALE ÎN PATOLOGIA ENDOCRINĂ

Volumul, motilitatea și secreția diferitelor segmente ale tubului digestiv sunt constant modificate în majoritatea bolilor endocrine. Tulburările dispeptice induse de aceste modificări fac parte din acuzele subiective ale endocrinopatiilor și nu rareori au orientat eronat diagnosticul.

În raport cu afecțiunea endocrină care le produce, unele tulburări digestive au caracter constant și evoluție cronică, altele survin episodice și cu manifestări acute; se întâmplă ca, pe fondul de evoluție cronică, să survină fenomene acute.

Tulburările de deglutiție

Tulburările de deglutiție care apar în unele endocrinopatii au diferite cauze: defect de deglutiție, obstacol mecanic esofagian extrinsec, spasm esofagian.

Macroglosia caracteristică acromegaliei și mixedemului, asociată în cazul acestuia din urmă cu hiposalivația, împiedică formarea și împingerea corectă a bolului alimentar; deglutiția este defectuoasă, bolnavul se înecă și adesea alimentele refluează pe nas sau sunt expulzate printr-un reflex de tuse incontabil.

Gușile cervicale mari, parțial retrosternale sau gușile plonjante (dezvoltate intratoracic)

produc compresii mecanice pe segmentul cervical sau toracic superior al esofagului, compresii care îl obstrucționează parțial sau total. În obstrucțiile parțiale, progresia bolului este jenată; bolnavul acuză disfagie și ușoare dureri retrosternale în timpul deglutiției. În obstrucțiile totale, alimentele sunt rejectate imediat după înghițire.

Spasmele esofagiene sunt frecvente în tetanie. În tetania latentă și cronică au caracter inconstant și capricios; uneori pot trece alimentele consistente, dar nu cele lichide, alteori este invers. În timpul accesului acut de tetanie, spasmul esofagian poate bloca complet tranzitul.

Asocierea spasmelor esofagiene cu spasme bronhice – cu senzația acută de sufocare – poate induce, în timp, o stare de anxietate permanentă, transformând un fenomen real, obiectiv, într-o stare subiectivă, isterică.

Modificări de volum ale tubului digestiv

Modificările de volum pot interesa unul sau mai multe segmente ale tubului digestiv.

Hipertrofia

Hipertrofia unor segmente ale tubului digestiv este frecventă în acromegalie, gigantism, mixedem și diabet insipid.

- În acromegalie, hipertrofia – mai ales a stomacului și colonului – face parte din macrovisceria caracteristică bolii. Ea este, în primul rând, consecința hiperplaziei și hipertrofiei celulare induse de hormonul somatotrop în exces.

La examenul radiologic stomacul apare mărit de volum, cu mucoasa hipertrofiată și pliurile îngroșate.

Duodenul este, de asemenea, alungit și dilatat.

În ceea ce privește intestinul gros, megacolonul (colon dilatat) și dolicolonul (colon alungit) sunt constante (megadolicocolon).

- În gigantism există modificări similare cu cele din acromegalie dar, în acest caz, hipertrofia segmentelor respective este relativă: ele sunt mari în comparație cu subiecții normali; raportate la talia gigantului însă, sunt aproximativ proporționale.

- În mixedem, hipotonia musculară destinde organele cavitare cu rol de rezervoare temporare – stomacul și intestinul gros –, iar edemul le infiltrează. Radiologic, stomacul apare voluminos, cu mucoasa îngroșată și netedă prin ștergerea pliurilor, iar intestinul gros, alungit, dar mai ales dilatat.

- În diabetul insipid, volumul mare al stomacului este consecința distensiei și dilatației sale, survenită în urma cantităților mari de apă ingerată.

Hipotrofia

Hipotrofia unor segmente ale tubului digestiv se constată rar în endocrinopatii.

Stomacul de volum mic a fost semnalat uneori în cașexia hipofizară.

În nanismul hipofizar, toate segmentele tubului digestiv sunt diminuate ca volum și lungime în comparație cu normalul; ele sunt însă proporționale cu talia nanicului.

Secreția salivară

În acromegalie, secreția salivară este *crescută*, consecință a hiperplaziei și hipertrofiei glandelor salivare; hipersecreția salivară asociată modificărilor mandibulare și dentiției – treme, diasteme, edentație – face ca discuția cu un asemenea bolnav să se facă păstrând o distanță convenabilă, care să evite ploaia salivară ce însoțește conversația; ea este *scăzută* în hipotiroidie și mai ales în mixedem, datorită hipotoniei vegetative, asociind uscăciunea mucoaselor și deficiențe în formarea bolului alimentar.

Diminuarea cantității secreției salivare duce la hiperconcentrație minerală cu evacuare deficitară, ce poate avea drept consecință litiaza salivară.

Secreția gastrică

Este frecvent modificată în endocrinopatii. Mecanismele sunt puțin cunoscute și aceasta cu atât mai mult cu cât uneori modificările par paradoxale; în aceeași boală, se înregistrează atât cazuri cu hiposecreție, cât și cazuri cu hipersecreție gastrică.

Secreția gastrică este *scăzută* în: hipotiroidie, cașexie hipofizară, diabet insipid, hipertiroidie, boala Addison.

- În hipotiroidie, hipoclorhidria apare ca o consecință a hipotoniei vagale, hipotrofiei și edemului mucoasei gastrice.

- În insuficiența hipofizară, hipoaciditatea are mai multe cauze: hipotonia vegetativă, hipocortizolismul, insuficiența de ACTH – ca factori care activează secreția și atrofia mucoasei.

- În diabetul insipid, deși nu există o tulburare secretorie, scăderea concentrației de

acid clorhidric se datorează diluției prin ingestie crescută de apă.

- În hipertiroidie, cazurile cu hipoaciditate ar corespunde unei dominante simpatice.

- În boala Addison, insuficiența cortizolică este, fără îndoială, cauza imediată a hipoclorhidriei.

Secreția gastrică poate fi *crescută* în: hipertiroidism, hiperparatiroidism.

- În hipertiroidisme cu hiperclorhidrie, hipervagotonia și efectul secretor al catecolaminelor, mediat prin acțiunea permisivă a hormonilor tiroidieni, explică hipersecreția gastrică.

- În hiperparatiroidism, secreția gastrică ar fi stimulată de gastrina secretată în exces în condiții de hipercalemie.

Tulburări de kinetică

În raport cu endocrinopatia determinantă, tulburările de motilitate gastrointestinală se pot manifesta ca hiperkinezii sau diskinezii gastrice, intestinale și colecistice.

Hiperkineziile

Hiperkineziile gastrointestinale sunt frecvente în hipertiroidii și în tetania acută.

- În hipertiroidii, hiperkinezia gastro-intestinală constituie una dintre principalele manifestări ale bolii.

Radiologic, stomacul apare hiperton, cu unde adânci de constricție, uneori în clepsidră, cu evacuare rapidă; intestinul este, de asemenea, hiperkinetic, cu pasajul baritat rapid.

Clinic, hiperkinezia digestivă din hipertiroidism se manifestă prin scaune frecvente, 3-4 pe zi, numărul lor crescând progresiv cu intensitatea bolii, până la 10-12. Nu este vorba despre o diaree propriu-zisă, ci despre o hiper-

defecație, rezultat al tranzitului intestinal accelerat, o derulare rapidă a unui fenomen fiziologic. Scaunele, deși sunt prost formate, nu conțin elemente patologice; în schimb sunt bogate în reziduuri numai parțial digerate, consecință a diminuării timpului de digestie și absorbție.

În hipertiroidism, datorită malabsorbției intestinale, aportul alimentar, deși abundent (hiperfagie), nu poate suplini deperdiția rezultată din combustia intensificată. Este principala cauză care determină pierderile în greutate masive și rapide, caracteristice bolii.

Hiperkinezia gastrointestinală din hipertiroidism este expresia hipertoniiei vagale – vagul fiind elementul excitomotor al tubului digestiv; parasimpatoliticele (Beladona, Atropina) restabilesc tranzitul.

În tetania acută, facultativ, hiperkinezia gastrointestinală poate face parte din cortegiul simptomatic al crizei de tetanie sau, mai rar, poate apărea ca unica manifestare a crizei. Este consecința spasmelor musculaturii netede – leiospasm –, determinate de scăderea brutală a calciului sanguin.

Spasmul tetanic gastric se manifestă prin dureri violente epigastrice, uneori de intensitate tabetiformă, apărute brusc. Sunt însoțite de expulzia explozivă a alimentelor sub formă de vărsături, imediat după ingestie – în cazul spasmului cardiei – sau a conținutului gastric – în cazul spasmului piloric.

Spasmul tetanic intestinal se manifestă prin dureri abdominale apărute brusc. Durerile sunt intense, colicative, difuze, localizate sau migratorii, însoțite de zgomote hidroaerice. Mișcările intestinului pot să fie simțite palpator sau vizibile pe peretele abdominal. Pot fi însoțite de evacuări explozive ale conținutului intestinal.

Hipokineziile

Hipokineziile gastrointestinale sunt constante în hipotiroidie, în bolile endocrine care asociază hipotiroidia (cașexia hipofizară), în hiperparatiroidism, în acromegalie.

- În hipotiroidism, stomacul și intestinul sunt atone, leneșe, cu evacuare lentă. Tranzitul intestinal încetinit instalează o constipație prelungită – scaun la câteva zile sau săptămâni – rebelă la laxative. Meteorismul intestinal distinde abdomenul care apare balonizat, cu timpanism uniform și sensibil la presiune, fapt ce generează o stare marcată de disconfort.

Hipokinezia hipotiroidiană este consecința hipotoniei vagale; tratamentul cu hormoni tiroidieni restabilește tranzitul.

- În insuficiența hipofizară, un complex de factori – hipocorticismul, hipotiroidismul, hipoaciditatea gastrică etc. – explică hipokinezia gastrointestinală.

- În hiperparatiroidism, tranzitul intestinal încetinit este o consecință a efectului excitomoderator exercitat de calciul ionic în exces.

- În acromegalie, modificările de excitabilitate ale fibrei musculare hipertrofiate de volum, ca și mega- și dolicolonul, sunt cauzele hipokineziei gastrointestinale și ale constipației uneori rebele.

Diskineziile

Diskineziile gastrointestinale se caracterizează prin fenomene de hiper- și hipokinezie a tranzitului, coexistând sau alternând în timp.

Fenomenele diskinetice intestinale sunt foarte variate: tulburare a tranzitului situată deasupra zonei rectosigmoidiene, împiedicând circulația fecalelor în sigmoid și anulând efectul stimulator necesar defecației; spasm al sfincterului anorectal; atonie a colonului ascendent cu spasm pe colonul descendent sau sigmoid etc.

Clinic, diskineziile intestinale se manifestă prin: balonări, jenă sau dureri abdominale vagi, constipație sau perioade de constipație alternând cu perioade de diaree. În perioadele de constipație, uneori senzația de defecație este abolită, alteori imperioasă, cu caracter de tenesme; scaunul este laborios, incomplet, în panglică sau granulații, uneori acoperit de mucus; alteori, unei tranșe cu caracter scibalic îi urmează un deabacu diareic etc.

Fenomenele diskinetice intestinale sunt caracteristice îndeosebi distoniilor vegetative. De aceea se întâlnesc în hiperestrogenism, în climacteriu și formele fruste de hipertiroidie, în tetanie.

- În hiperestrogenism, deseori fenomenele diskinetice intestinale de fond se intensifică, precedând cu câteva zile menstruația.

- În tetania latentă și cronică, variațiile calciului sanguin în jurul limitei sale inferioare modifică motilitatea intestinală în sensul unor alternanțe de tranzit normal cu hiperkinezie intestinală.

Alternanțele de tranzit intestinal – hipokinezie cu hiperkinezie – sunt caracteristice și bolii Addison; în fazele compensate ale bolii domină tranzitul intestinal lent, constipația; în fazele decompensate, retenția de sodiu și apă în ansele intestinale accelerează tranzitul și apar diaree și vărsături; în fazele finale tulburările circulatorii de la nivel intestinal determină pareza intestinală.

Tulburări dispeptice

Întreaga gamă de tulburări digestive – tulburări de secreție, modificări de volum, tulburări de kinetică – determinate de bolile endocrine amintite au ca manifestare subiectivă complexul fenomenelor dispeptice, variat

nuanțate: senzația de plenitudine, inapetență, greață, balonări, eructații, flatulență, jenă, dureri abdominale difuze sau colici, uneori vărsături.

Colecistopatiile endocrine

În endocrinopatii, colecistul este afectat mai ales prin componenta sa vegetativă.

- Hipertonie vagală din hipertiroidie determină hiperkinezie colecistică, fenomen în general fără expresie clinică, dar prezent radiologic.

- În hipotiroidie, hipotonie vagală și musculară relaxează colecistul, care, radiologic, apare mărit ca volum, hipokinetic sau aton. Litiaza biliară este frecventă, formarea concrețiilor fiind facilitată de faptul că fenomenului de stază și edemului mucoasei li se asociază secreția biliară bogată în colesterol,

hipercolesterolemia fiind o tulburare metabolică constantă a hipotiroidismului. Clinic, litiaza biliară din hipotiroidie este bine suportată datorită atoniei colecistului. Ea se demască prin colici de îndată ce se începe tratamentul cu hormoni tiroidieni, hormoni care activează kinetica colecistului.

- În tetania latentă și cronică, scăderile moderate ale calciului ionic întrețin o stare de hiperexcitabilitate a colecistului, cu hiperkinezii tranzitorii și manifestări clinice ale diskineziilor biliare banale.

- În tetania acută, în contextul spasmelor musculaturii netede poate fi implicat și colecistul, ceea ce asociază spasmelor musculaturii striate și crize colecistice violente.

- Hiperestrogenismul, prin modificările tonusului vegetativ și hipocalcemia pe care le produce, înscrie cu regularitate în tabloul său clinic fenomene de diskinezie biliară.

FOAMEA ȘI APETITUL ÎN ENDOCRINOPATII

Foamea este expresia unei necesități prin care organismul este solicitat să aducă din afară, pe cale digestivă, material alimentar energetic și plastic necesar supraviețuirii.

Foamea este condiționată de doi centri hipotalamici care funcționează în tandem: centrul ventro-medial și cel dorso-lateral. Funcția lor este determinată, în primul rând, de variațiile glicemiei (fig. 36).

Tendința glicemiei de a scădea sub o anumită limită (80 mg%) diminuează cantitatea de glucoză pătrunsă în centrul ventro-medial și, totodată, cantitatea de energie elaborată de acesta. În aceste condiții, centrul dorso-lateral devine avid de glucoză și apare senzația de foame – necesitatea ingerării unor alimente.

Alimentele ingerate cresc glicemia și astfel centrul ventro-medial furnizează energia suficientă pentru a deprima centrul dorso-lateral – senzația de foame dispare, normalitatea acestui joc creând premisele unei greutăți echilibrate.

Fiziologic, hipoglicemia postprandială, atingând valori critice la 5-6 ore după masă, stabilește orarul ritmului de alimentare.

Foamea apare ca o necesitate obiectivă care, odată îndeplinită, procură o senzație particulară, plăcută, de satisfacție. Perspectiva plăcerii consecutivă satisfacției alimentare naște dorința de mâncare – *apetitul*. *Apetitul* este forma subiectivă a necesității care anticipează și, parțial, însoțește plăcerea

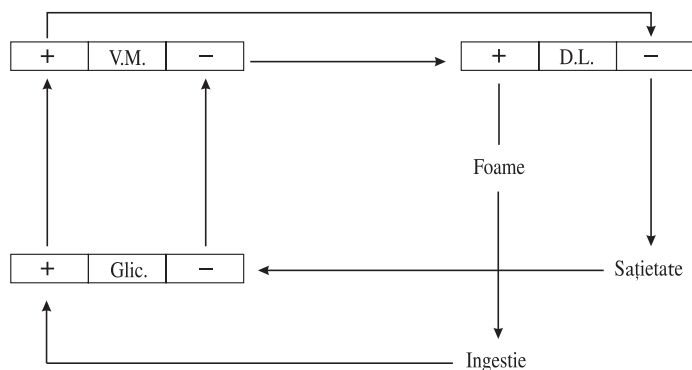


Fig. 36. Mecanismul de reglare a glicemiei; V.M. – centrul ventro-medial; D.L. – centrul dorso-lateral; Glic. – glicemia; (+) crește; (-) scade.

dorinței satisfăcute. Așadar, cele două fenomene, foamea și apetitul, nu sunt identice. În mod normal ele se însoțesc și se determină reciproc: foamea, ca necesitate, naște dorința de a mânca – apetitul, – iar apetitul, ca dorință, naște necesitatea de a-l satisface – foamea.

Însoșirile organoleptice ale alimentelor constituie excitanții specifici ai apetitului. Ei acționează direct, pe calea simțurilor, prin simplă evocare sau condiționare, declanșând sau accentuând foamea. Dar, în timpul ingestiei, alimentele își pierd progresiv valoarea de excitanți pozitivi. În consecință, pofta de mâncare scade treptat, până la anulare. Apetitul și foamea, odată rezolvate, sunt urmate de senzația de *sațietate*. Sațietatea este actul final, normal, al ecuației apetit-foame. Dacă, prin abuz, se continuă ingestia de alimente după apariția sațietății, se produce distensia stomacului și, consecutiv ei, senzația de *plenitudine*; totodată, excitanții pozitivi ai apetitului își schimbă sensul, devin negativi și apare senzația de greață care poate fi urmată de *vărsături*.

În anumite condiții patologice, fenomenele legate de alimentație se disociază sau se viciază:

- foamea și apetitul dispar; bolnavul acuză lipsa poftei de mâncare – *inapetență* – și uneori chiar repulsie față de alimente – *anorexie*; aceste fenomene se însoțesc sau nu de sațietate, plenitudine, grețuri, vărsături;
- foamea poate exista, dar nu și apetitul, inapetența fiind totală sau numai pentru anumite alimente (inapetență sau anorexie selectivă);
- apetitul poate persista, dar dispare foamea – *afamie*;

- apetitul și foamea pot fi intensificate – *hiperorexie* (ingestia crescută de alimente), *polifagia* (necesitatea de a mânca des), *tahifagia* (ritmul de ingestie rapid), și, ca fenomen paroxistic, *bulimia* (foame permanentă și cantitativ nepotolită);
- apetitul se poate perverti, bolnavul consumând elemente care nu fac parte din meniu în mod normal – *parorexie*.

Numeroase boli endocrine se însoțesc prin mecanisme diferite, unele de diminuări sau pierderi, altele de intensificări sau chiar exacerbări ale foamei și apetitului.

Boli endocrine cu diminuarea sau pierderea foamei și a apetitului

Sunt, în general, consecința diminuării arderilor și a creșterii consecutive a pragului de excitabilitate a centrilor hipotalamici, responsabili de reglarea foamei și a sațietății. La aceasta se asociază hipoclorhidria și hipokinezia gastrică, factori care, la rândul lor, lipsesc centrul ventro-medial de stimulii respectivi.

Hipotiroidia: se manifestă prin apetit și foame diminuate, cu senzație de sațietate și plenitudine. Bolnavii mănâncă rar, puțin, mestecă încet și se satură repede. Uneori prezintă inapetență absolută.

Hiperparatiroidia: determină anorexie, greață, vărsături.

Boala Addison: în faza compensată a bolii inapetența este constantă, uneori cu anorexie, mai ales pentru grăsimi și carne. Sunt preferate și recomandate alimente sărate, acre, condimentate, sarea ca atare. Bolnavii mănâncă puțin, se satură repede și acuză senzație de

plenitudine și greață postprandială. În fazele care precedă criza addisoniană, apetitul și foamea dispar, apar grețurile nelegate de alimentație, masticția însăși este obositoare, epuizantă. În timpul crizei, refuzul alimentar este total.

Cașexia hipofizară: bolnavii prezintă inapetență progresivă până la anorexie, cu senzație de sațietate și plenitudine, de obicei fără grețuri sau vărsături. Bolnavii mănâncă puțin și rar.

Anorexia nervoasă: deși la început anorexia nervoasă nu este o boală endocrină, ea devine o endocrinopatie plurimorfă prin implicațiile endocrine care survin pe parcurs. Boala debutează cu refuz alimentar deliberat și vărsături provocate. Cu timpul, fenomenele devin condiționate și li se adaugă inapetența indusă de insuficiența tiroidiană și corticoprarenală, determinate de denutriție.

Boli endocrine cu intensificarea sau exacerbarea foamei și a apetitului

Intensificarea sau exacerbarea foamei și a apetitului survine în acele boli în care domină catabolismul intens (hipertiroidism, feocromocitom), în care se produc variații mari ale glicemiei, cu scăderi marcate (hipertiroidism, hiperinsulinism, obezitate) sau în boli cu incapacitatea glucozei de a fi utilizată în celule (diabet insulinar).

Hipertiroidia: se caracterizează prin foame imperioasă și frecventă dar, în general, ușor de satisfăcut. Bolnavii mănâncă mult, repede și des, uneori prezintă bulimie urmată de senzație de plenitudine, greață și vărsături.

Hiperinsulinismul funcțional sau lezional: foame permanentă sau în puseuri, cu senzație de rău pe nemâncate („gol în stomac“, dureri de foame), irascibilitate, nervozitate, neliniște,

transpirații, anxietate, încheșurarea vederii, înfundarea urechilor, tremurături, răcirea extremităților, palpitații, extrasistole, salivă etc., întreg pachetul simptomatic fiind rapid anulat de ingestia alimentară.

Feocromocitom: prezintă tulburări asemănătoare celor din hiperinsulinism, dar cu caracter de crize paroxistice.

Acromegalia determină foame exagerată, chiar voracitate, și senzație de plenitudine.

Obezitatea oferă tabloul celor mai caracteristice tulburări ale foamei și apetitului exagerat, în special în formele prin leziuni hipotalamice.

Apetitul crescut, cu caracter permanent și ușor de exacerbare la stimuli alimentari senzoriali sau imaginativi, face ca bolnavii să fie pofticioși și jinduitori.

Foamea este imperioasă și greu de satisfăcut: excitanții alimentari, pe măsura ingestiei de alimente, cresc, în loc să scadă apetitul (prag de excitabilitate crescut al centrului sațietății). Bolnavii mănâncă fără a se satura; din contră, pofta de mâncare crește pe măsura ingestiei, justificând în acest caz zicala „pofta vine mâncând“. În consecință, cantitățile ingerate sunt apreciable, iar epitetul de „lacom“, „hulpav“, „nesățios“ etc. nu fac decât să încerce a caracteriza abaterea de la normal. Uneori plenitudinea se rezolvă prin vărsături fără grețuri și, paradoxal, fără scăderea apetitului.

Bolnavii sunt aserviți preocupărilor legate de mâncare; dacă la început foamea survine cu o anumită ritmicitate – la interval de 3-4 ore –, cu timpul tinde să se permanentizeze, tulburând până și somnul de noapte.

Deși, în general, nu există preferințe alimentare, se observă opțiunea pentru dulciuri și făinoase.

Foamea nesatisfăcută este însoțită de tot cortegiul de fenomene care caracterizează starea de „rău pe nemâncate“.

Diabetul zaharat, atât în perioada inițială, de „diabet gras“ cât și în perioada de debut a epuizării pancreatice, prezintă clasicele tulburări – polifagia și polidipsia. Polifagia este asemănătoare celei din obezitate.

Apetitul capricios

Are ca simptome particulare alternanțe de inapetență sau anorexie cu senzație de plenitudine, greață și chiar vărsăturile cu hiperorexie și hiperfagie, uneori cu preferințe și bizarerii alimentare. Este caracteristic hiperestrogeniei și tulburărilor de climacteriu (faza hiperestrogenică).

MODIFICĂRILE PONDERALE – ELEMENT DIAGNOSTIC ÎN PATOLOGIA ENDOCRINĂ

Abaterile de la greutatea normală se pot manifesta fie prin creșteri, fie prin scăderi ponderale.

Orice abatere ponderală se apreciază în raport cu greutatea ideală corespunzătoare sexului, înălțimii și vârstei subiectului respectiv.

Greutatea ideală se poate afla din tabele special întocmite (tabelele I și II) sau se poate calcula prin formula Lorenz:

$$P = T - 100 - \left(\frac{T - 150}{4} \right),$$

în care P este greutatea exprimată în kg și T este talia exprimată în cm.

Formula dă estimări aproximative, care trebuie corelate în raport cu: vârsta, sexul, rasa etc.

La aprecierea dezvoltării ponderale vom ține seama că:

- dezvoltarea ponderală este aproximativ proporțională cu creșterea taliei cu un decalaj în favoarea taliei la pubertate și un ușor decalaj în favoarea greutății după desăvârșirea creșterii în înălțime; se consideră că greutatea ideală este atinsă către vârsta de 30 de ani și că această greutate trebuie să se mențină în continuare;
- la bărbat, în dezvoltarea ponderală, masa proteică și în special masa musculară este mai importantă; la femeie – masa adiposă;

- depunerea topografică normală a paniculului adipos diferă în funcție de sex. Paniculul adipos, mai bine reprezentat la femeie, domină pe etajul inferior al abdomenului, pe pube, coapse, șolduri, fese (calote fesiere) și în jurul articulațiilor mari, pe care le rotunjește. Dimorfismul sexual al paniculului adipos se definește la pubertate și se perfectează după aceea.

Au fost propuse numeroase metode de determinare a masei adipose a organismului: aprecierea radiologică a țesutului adipos în puncte precise, determinarea densității corpului sub apă, determinarea apei totale a organismului, determinarea prin indicatori liposolubili etc.; toate sunt metode laborioase și au mai degrabă interes științific. O metodă comodă și utilă a fost propusă de Pett și Ogilvie: se măsoară grosimea pliului tricipital la jumătatea distanței dintre acromion și olecran; valorile obținute se compară cu cele normale, redate în fig. 37.

Cei mai utilizați parametri pentru evaluarea pacienților cu exces ponderal sunt însă indicele de masă corporală și circumferința abdominală.

Indicele de masă corporală sau BMI (Body Mass Index) corelează greutatea cu înălțimea – $BMI = \text{greutate} / \text{înălțime la pătrat}$ – și este direct influențat de cantitatea totală de masă grasă corporală.

Media și deviația standard a cinci dimensiuni corporale la copii între 3 și 18 ani
(după datele Institutului de Endocrinologie „C. I. Parhon“)

Sexul	Vârsta (ani)	Greutatea (kg)	Statura (cm)	Pubis-sol (cm)	Diametrul biacromial (cm)	Diametrul bitrohanterian (cm)					
Fete	3	14.63	1.677	95.29	4.414	44.26	2.747	21.04	1.213	17.09	1.346
	4	16.30	1.931	100.90	4.431	47.47	2.765	22.12	1.225	17.75	0.951
	5	18.59	2.761	108.40	5.370	52.18	3.265	23.50	1.265	18.67	1.188
	6	20.81	2.918	114.54	5.036	55.89	3.124	24.65	1.264	19.68	1.187
	7	22.73	3.757	119.16	5.932	59.00	3.745	25.55	1.690	20.42	1.613
	8	25.84	4.307	126.70	5.807	63.80	3.739	27.08	1.763	21.77	1.837
	9	28.75	5.034	131.61	6.101	67.01	4.207	28.26	1.910	22.95	1.787
	10	32.01	6.664	136.36	6.957	70.40	4.293	29.18	1.816	24.14	2.043
	11	35.82	6.783	142.51	6.938	74.05	4.665	30.50	1.866	25.39	2.087
	12	41.59	7.914	149.32	7.547	76.67	4.548	31.84	2.025	27.08	2.198
	13	46.09	7.951	154.05	6.454	80.02	4.129	32.83	1.850	28.58	2.321
	14	50.76	7.923	157.38	6.026	81.34	4.113	33.83	1.765	29.70	1.905
	15	52.52	7.803	158.41	5.293	81.59	3.973	34.13	1.689	30.33	1.840
	16	54.05	7.896	159.10	5.884	81.84	4.146	34.31	1.719	30.81	1.801
	17	56.48	7.799	160.05	6.012	81.77	4.050	34.47	1.732	30.97	1.850
	18	55.54	6.577	159.58	5.278	81.78	3.938	34.51	1.665	30.79	1.672

Media și deviația standard a cinci dimensiuni corporale la copii între 3 și 18 ani
(după datele Institutului de Endocrinologie „C. I. Parhon“)

Sexul	Vârsta (ani)	Greutatea (kg)	Statura (cm)	Pubis-sol (cm)	Diametrul biacromial (cm)	Diametrul bitrohanterian (cm)
Băieți	3	15.06	96.46	4.010	21.26	17.11
	4	16.43	101.56	4.707	22.18	17.68
	5	18.66	108.87	5.137	23.61	18.66
	6	21.10	115.47	5.637	24.89	19.60
	7	22.60	119.87	5.186	25.66	20.19
	8	25.86	126.43	5.322	27.26	21.78
	9	29.02	132.35	5.682	28.29	22.70
	10	32.26	136.44	5.928	29.25	23.51
	11	35.00	141.25	6.274	30.21	24.53
	12	39.74	147.66	8.019	31.15	25.74
	13	43.21	152.58	8.174	32.39	26.63
	14	49.78	160.25	9.427	34.22	28.26
	15	54.58	165.12	8.016	35.31	29.56
	16	61.15	171.03	6.949	37.27	30.86
	17	63.61	172.16	6.687	37.98	31.11
	18	65.07	173.19	6.177	38.72	31.42

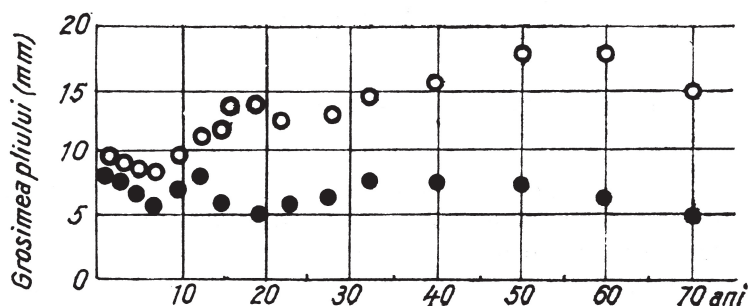


Fig. 37. Grosimea pliului tricipital în funcție de vârstă (după Pett și Ogilvie). (•) la bărbați; (o) la femei.

BMI se utilizează pentru a cuantifica supraponderalitatea și obezitatea și pentru a monitoriza modificările greutateii corporale. Astfel, după valoarea BMI se definește:

- Subponderalitatea – la BMI < 18,5;
- Normalitatea – la BMI = 18,5 -24,9;
- Supraponderalitatea – la BMI = 25,0-29,9;
- Obezitatea moderată – la BMI = 30,0-34,9;
- Obezitatea severă – la BMI = 35,5-39,9;
- Obezitatea morbidă – la BMI > 40.

BMI nu are valoare însă în cazul copiilor, femeilor gravide, indivizilor musculoși și persoanelor în vârstă care prezintă scădere în înălțime.

Circumferința abdominală reprezintă un parametru clinic pentru evaluarea țesutului gras abdominal, care este ușor de evaluat, nu necesită calcule și poate fi controlată de pacient pe tot parcursul tratamentului. Circumferința abdominală este utilizată pentru cuantificarea riscului de boli asociate la pacienții obezi, deoarece țesutul adipos visceral s-a dovedit a fi un corespondent al complicațiilor metabolice asociate cu obezitatea, indiferent de greutatea corporală a pacientului. Astfel, riscul de morbiditate

(diabet zaharat tip 2, hipertensiune, cardiopatie ischemică) în funcție de circumferința abdominală este următorul:

	Risc crescut	Risc extrem
Bărbați	Peste 94 cm	Peste 102 cm
Femei	Peste 80 cm	Peste 88 cm

În consecință, BMI trebuie folosit pentru evaluarea gradului de exces ponderal, clasificarea obezității și urmărirea pacienților în timpul scăderii ponderale, iar circumferința abdominală se utilizează pentru evaluarea țesutului adipos abdominal. Ambii parametri, corelați, permit aprecierea riscului bolii asociate la pacienții obezi.

Excesul ponderal

Se definește ca exces ponderal orice greutate care depășește cu 10% greutatea ideală a subiectului cercetat.

Excesul ponderal poate fi realizat prin: creșterea masei musculare, creșterea masei adipoase sau a ambelor (nu intră în preocupările noastre creșterea în greutate prin retenție hidrică). În general, dezvoltarea masei musculare dă abateri moderate, de până la 10% față de greutatea ideală; numai creșterea masei adipoase dă cele mai puternice abateri de la greutatea normală. Depășirile greutateii ideale cu mai mult de 15-20% definesc *obezitatea*.

Dezvoltarea masei adipoase presupune teaurizarea grăsimilor neutre fie într-un țesut adipos hiperplaziat (obezitate prin dezvoltarea absolută a țesutului adipos, prin creșterea numărului de adipocite), fie într-un țesut adipos ale cărui celule se hipertrofiază (obezitate prin dezvoltarea relativă a țesutului adipos; numărul adipocitelor nu se modifică, în schimb crește volumul lor), fie prin ambele modalități (obezități mixte hiperplazice-hipertrofice). Dat fiind programul genetic de multiplicare a celulelor adipoase, program care se încheie în primii ani după naștere, cu posibilitate de derulare prepubertar, obezitările prin hiperplazie, ca și cele prin hiperplazie-hipertrofie de țesut adipos, sunt obezitări care apar în copilărie foarte de timpuriu sau prepubertar. Stabilirea tipului de obezitate este esențial în alegerea terapiei și în perspectiva rezultatelor ei, obezitatea hiperplazică nebeneficiind decât parțial de orice mijloc sau metodă terapeutică.

Ca mecanism de producere, obezitatea este consecința unui cumul de energie depozitat sub formă de lipide, cumul rezultat din dezechilibrul între aportul și consumul de energie. Trebuie luate, deci, în considerație două elemente: aportul de alimente – factorul exogen – și sistemele organismului care reglează metabolismele (anabolismul și catabolismul) – factorul endogen. Pentru ca bilanțul raportului să fie pozitiv, trebuie ca:

– ori aportul (A) să fie excesiv ($\uparrow$) și consumul (C) normal sau scăzut ($\downarrow$)

$$\left(\frac{A \uparrow}{C \downarrow} \right);$$

– ori aportul să fie normal și consumul

scăzut: $\left(\frac{A \downarrow}{C \downarrow} \right).$

În primul caz, se creează condițiile favorabile pentru depuneri exagerate de țesut adipos (obezitatea); în al doilea caz depunerea de țesut gras este moderată.

În primul caz, aportul alimentar excesiv – fie că este primitiv (cauză a unui defect alimentar), fie că este secundar (cauză a unei dereglări endogene) – determină și se însoțește fatal de hipertonia factorilor anabolizanți. Este consecința modului de funcționare și de angrenaj al sistemelor care intervin în reglarea metabolismelor.

În esență, aceste fenomene se desfășoară conform următoarei scheme (fig. 38):

- factorul-cheie îl reprezintă centrul ventro-medial (C.V.M.), centrul dorso-lateral (C.D.L.), postero-hipotalamic (C.P.H.) și antero-medial (C.A.M.); scăderea tonusului funcțional al C.V.M. dezinhibă centrul subordonați, pe când creșterea tonusului îi inhibă;
- valorile glicemiei constituie principalul factor de reglare a funcționalității C.V.M.; centrul este stimulat (+) sau inhibat (–), după cum glicemia crește ($>120 \text{ mg } \%$) sau scade ($< 80 \text{ mg } \%$).

Or, tocmai de aceste variații funcționale ale C.V.M. depinde menținerea homeostaziei glicemice.

În condiții de hipoglicemie, C.V.M. dezinhibă C.P.H. prin care se descarcă catecolamine, factorii de mobilizare rapidă a glucozei din glicogen; C.A.M. care, prin descărcare de STH, mobilizează glucidele, iar prin ACTH descarcă cortizonul, factor hiperglicemiant; C.D.L. care, stimulat, declanșează foamea, deci necesitatea ingestiei de alimente. Toți acești factori, acționând prin mecanisme și cu viteze diferite, concură la creșterea glicemiei.

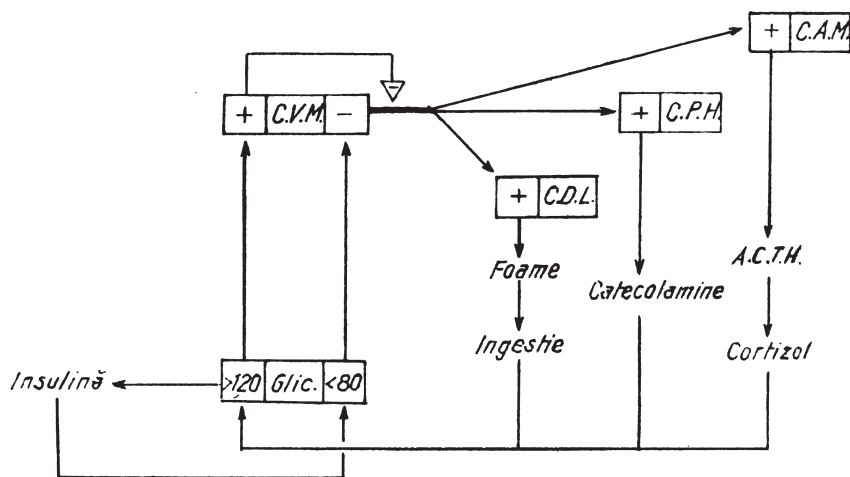


Fig. 38. Teoria glicostatului. Apariția foamei depinde de pătrunderea glucozei în C.V.M. Acesta are o mare aviditate pentru glucoză (de 20 de ori mai mare decât a celulei hepatice) și, de asemenea, o mare susceptibilitate la variațiile glicemiei: când cantitatea de glucoză din C.V.M. scade, scad și cantitățile de energie rezultată și C.D.L. devine avid de glucoză, fapt care determină apariția senzației de foame.

C.V.M. – centrul ventro-medial; C.D.L. – centrul dorso-lateral; C.P.H. – centrul postero-hipotalamic; C.A.M. – centrul antero-medial; Glic. – glicemia.

La rândul ei, creșterea glicemiei activează secreția insulinei, fenomen cu efecte multiple, dintre care unele privesc glicemia însăși:

- parte din glucoză este degradată și folosită ca material energetic, proces de care beneficiază și C.V.M., care, având la dispoziție cantitatea suficientă de glucoză, se hipertonicizează funcțional și inhibă centrii subordonați; în aceste condiții apar sațietatea și repausul factorilor hiperglicemianți;
- parte din glucoză este depusă în depozit energetic sub formă de lipide.

Din consumul glucozei rezultă scăderea glicemiei care, atunci când atinge pragul-limită (< 80 mg%), declanșează din nou factorii hiperglicemianți. Jocul continuă, având drept rezultat menținerea glicemiei *à jeun* între 80 și 120 mg %.

Schema de reglare a homeostaziei glicemiei dă posibilitatea estimării condițiilor în

care se produc dereglările al căror efect patologic este obezitatea. De exemplu: aportul exagerat și frecvent de alimente determină hiperglicemie și, ca ripostă, hiperinsulinism cu hipoglicemie consecutivă; prin aceasta se hipertonicizează întreg sistemul hiperglicemiant, rezultând glucoză în exces (material de sinteză), dar și insulină în exces (factor anabolizant); perpetuarea în timp a fenomenelor favorizează astfel anabolismul și depunerea lipidelor.

Fenomene asemănătoare se produc și în cazul tulburărilor primitive ale celorlalți factori hiperglicemianți: centrii hipotalamici, corticosuprarenala, pancreasul etc. Dar și în aceste cazuri, prin același rețeu – hiperglicemie → hiperinsulinism → hipoglicemie – apare și foamea exagerată, deci aportul alimentar excesiv.

În concluzie: condițiile care determină apariția obezității sunt aportul alimentar

exagerat și hipertonia sistemelor anabolizante; ambii factori se condiționează reciproc, indiferent de factorul primitiv afectat. O terapie eficientă și ideală necesită echilibrarea acestor condiții interdependente și crearea climatului psihic pozitiv.

Firește, această schemă nu cuprinde toți factorii incriminați în patologia obezității. Sunt de luat în considerație: factorul genetic – predispoziția adipocitului de a anaboliza –, insulinorezistența etc. Dar nici acești factori nu sunt puși în valoare decât prin dezechilibrul metabolic rezultat din schema expusă.

Sistemul endocrin – prin hormoni săi anabolizanți implicați în sistemul de reglare metabolică a organismului – este angrenat în producerea acestui mecanism.

Nu în ultimul rând, trebuie să ținem seama de personalitatea individului, traumatismele psihice, tradițiile alimentare, familiale și culturale.

Aspecte semiologice ale obezității

În obezitate, depunerea de țesut gras este generalizată: subtegumentar, în interstițiile dintre organe, în seroase etc.

Depozitarea grăsimii nu este însă uniformă, anumite teritorii fiind interesate cu precădere (fig. 39, 40):

- la cap și gât: obraji, regiunea submentonieră, regiunea subhioidiană, ceafa;
- la torace: regiunea mamară, deltoidiană, preaxilară, suprascapulară și supraclaviculară;

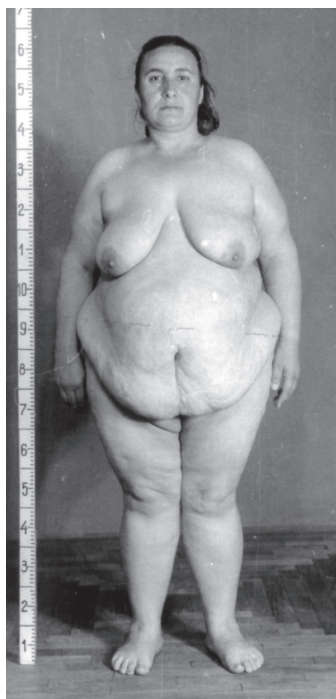


Fig. 39. Obezitate severă predominant în jumătatea superioară a trunchiului; șorț abdominal.



Fig. 40. Obezitate predominant în jumătatea inferioară a trunchiului.

- la brațe: fața lor posterioară;
- la abdomen: etajul superior, dar mai ales cel inferior;
- la bazin: creasta iliacă superioară, adâncitura retrotrohanteriană, pube, polul infero-intern al feselor;
- la membrele inferioare: coapsele și fața internă a genunchilor.

După topografia distribuției adipozității, se pot descrie mai multe morfotipuri de obezitate:

- obezitatea uniformă, dispersată egal, difuz, în tot organismul, armonică;
- obezitatea segmentară, localizată exclusiv în unele segmente sau regiuni;
- obezitatea androidă se caracterizează prin predominanța adipozității în etajul superior al corpului, asociată cu dezvoltarea puternică a maselor musculare, dar și cu infiltrarea adiposă a mușchilor; este frecventă la bărbat, dar și la femeile cu virilizare, obezitate recunoscută prin asocierile ei morbide, în special cardiovasculare;
- obezitatea ginoidă: depunerea adipozității domină în etajul inferior al corpului, regiunea inferioară a abdomenului, pube, coapse, fese. Este frecventă la femei, dar și la bărbații cu hipogonadism.

Gradul de dezvoltare a țesutului adipos în obezitate poate clasifica obezitările în: moderate, severe și monstruoase, iar evoluția în timp în: obezitări dinamice și obezitări statice.

Sub aspectul consistenței, palparea țesutului adipos subcutanat oferă o gamă largă de variații între senzația de încorsetare și senzația moale, pufoasă, flască, ce cutează tegumentele și formează falduri, uneori adevărate șorțuri de grăsime.

Se vorbește deseori despre obezitatea endocrină, dar, de fapt, o adevărată obezitate endocrină nu există: în obezitate este obligatorie participarea endocrină și, la rândul ei, obezitatea însăși antrenează dereglări endocrine; s-a descris un adevărat endocrino-sindrom al excesului ponderal. În consecință, în structura plurifactorială a unor obezitări se poate descifra cel mult semnătura uneia sau alteia dintre glandele endocrine prioritar afectate. Adevărata obezitate rămâne consecința aportului alimentar exagerat și a hipertoniilor factorilor anabolizanți și, în cadrul acestora, rolul glandelor endocrine este de a organiza dominanța anabolică. Amprenta endocrină, însă, este semnificativă, interesând în special topografia obezitării și calitățile ei.

Se consideră adesea că *hipotiroidia* determină obezitatea, aceasta deoarece în hipotiroidie, chiar dacă este încetinit catabolismul, anabolismul este, de asemenea, deficitar. În plus, foamea și apetitul sunt diminuate și, în consecință, aportul alimentar este scăzut. Împăstarea tegumentelor cu mucopolizaharide și retenția hidrică secundară, fenomene caracteristice hipotiroidiei, dau o falsă impresie de îngroșare și nu reușesc să crească greutatea decât cu câteva kilograme. Este un exces ponderal, dar nu obezitate în adevăratul sens al cuvântului.

În schimb, deseori, în obezitate se găsesc semne caracteristice hipotiroidiei: tegumente galben-rozate, aspre, reci, uscate, descumate, împăstare și cu pilozitatea deficitară, constipație rebelă, frilozitate, bradicardie etc.

Hipercorticismul metabolic, reputat, de asemenea, ca fiind cauza obezitării, determină de fapt o redistribuire a paniculului adipos și un câștig moderat în greutate. Impresia de obezitate se datorează faciesului și trunchiului,

care sunt bine capitonate cu țesut adipos; în schimb, membrele sunt subțiri și foarte sărace în țesut adipos. Cortizolul în exces favorizează hipertrofia adipocitelor din regiunea facio-tronculară și redistribuția adipoasă, la care se adaugă masiva distrucție proteică – musculară – care accentuează aspectul de obezitate.

Participarea obligatorie a corticosuprarenalei prin hiperkorticism funcțional face ca în morfotipologia multor obezi să apară pregnantă semnătura corticosuprarenalei. Sunt obezi „stenice” în care, alături de dezvoltarea paniculului adipos, există și un grad de hipertrofie musculară, cu țesut adipos dens și ferm la palpare, fără cute sau șorțuri, faciesul congestiv, pleoric, cu angiectazii pe pomeții obrazilor, tegumentele colorate, cu striții rozate, caracteristice, pe flancuri. Hipertensiunea arterială este constantă și, de asemenea, depozitul de grăsime interscapular („ceafa de bizon”), presternal și/sau supraclavicular.

În hiperkorticismul de origine centrală (sindromul Itenco-Cushing) participarea hipotalamusului metabolic, alături de corticosuprarenală, realizează o obezitate generalizată care poate lua aspect monstruos, dar în care, de asemenea, se disting trăsăturile hiperkortizolismului. Obezitatea este flască, cu falduri și cu șorț abdominal.

Hiperinsulinismul, prin hipoglicemie, stimularea C.V.M., antrenarea sistemului hiperglicemiant și foamea intensă pe care o generează, însumează elementele patologice ale obezității. Frecvent, bolnavii mănâncă des și se supraalimentează, scontând prevenirea simptomelor hipoglicemice. Aceasta însă numai în formele atenuate; formele intense se însoțesc de greață, vărsături, diaree etc.

Hipogonadismul se însoțește adesea de obezitate. Creșterea în greutate începe după

pubertate și este lentă, dar progresivă, putând atinge valori importante. La ambele sexe paniculul adipos domină pe zonele preferențiale ale adipozității feminine, realizând tipul de „obezitate ginoidă”: obezitate moale, pufoasă, cu răsfrîngeri în valuri flasce pe abdomen, pube, șolduri. Tegumentele sunt palid-ceroase, cu pilozitatea generală și în special pilozitatea sexuală redusă sau chiar absentă.

Sindromul adipozogenital, prin determinismul său hipotalamo-gonadal, realizează obeziți asemănătoare celor din hipogonadism, cu deosebirea că pot debuta precoce, prepubertar.

Ovarul polichistic virilizat – în special forma Stein-Leventhal – se asociază adesea cu obezitatea. Este în general o îngrășare moderată, localizată îndeosebi în jumătatea superioară a corpului, după tipul caracteristic al „obezității androide”. Este o obezitate fermă, elastică, fără cute, purtând semnătura virilismului ovarian: tulburări menstruale și pilozitate dezvoltată și pe zonele caracteristice masculine – față, linia albă, intermamar etc. Descrierea inițială o definea ca o „obezitate dureroasă”.

Pierderea în greutate

Se apreciază ca pierdere în greutate sau slăbire greutatea care se situează sub 10% din greutatea ideală.

Sub aspect semiologic, semnele morfologice ale scăderii ponderale au, în raport cu intensitatea slăbirii, o serie de caracteristici:

- în deficitul ponderal ușor simptomatologia se reduce la diminuarea semnificativă a paniculului adipos subcutanat;
- în deficitul ponderal important, pe lângă topirea paniculului adipos subcutan, dispare și grăsimea din interstiții;

masele musculare devin hipotone, țesuturile de susținere slăbesc, organele se ptozează, tegumentele se deshidratează, se zbârcesc, își pierd elasticitatea și dispare turgorul;

- în deficitul ponderal grave, alături de masa adiposă, se pierde și o bună parte din masa proteică, în special din masa musculară; dispare bula Bichat, tegumentele devin pergamentoase și lipite de țesuturile subiacente. Aspectul în ansamblu este de mumie.

Și în pierderile în greutate, ca și în obezitate, există un dezechilibru între pierderea și depunerea de substanță, dezechilibru însă în favoarea pierderii.

Acest dezechilibru poate rezulta prin:

- aport alimentar exogen sub necesitățile metabolice (*slăbiri carențiale sau exogene*), ca în tulburări digestive, post prelungit etc.;
- consum metabolic exagerat (*slăbiri hipercatabolice*), așa cum se întâmplă în stările febrile prelungite;
- diminuarea proceselor anabolice (*slăbiri hipoanabolice*), ca în intoxicații, neoplazii etc.

În toate aceste forme, glandele endocrine sunt implicate fie direct, ca factori determinanți, fie indirect, ca factori adjuvanți.

În slăbirile carențiale exogene, hipofiza și, prin ea, glandele hipofizodependente – tiroida, corticosuprarenala și gonadele – intră în meio-plegie funcțională al cărei rezultat este deficitul anabolic. Hipoanabolismul se asociază tulburării primare – deficitul alimentar – și, împreună, contribuie la intensificarea procesului de slăbire. Un exemplu tipic de carență alimentară cu insuficiență pluriglandulară secundară îl constituie anorexia nervoasă.

În slăbirile prin catabolism intens, un rol de prim ordin îl deține tiroida, a cărei intervenție în activarea proceselor oxidative este primordială. În toate formele de tireotoxicoză – hipertiroidismul frust, boala Basedow, adenomul toxic tiroidian – arderile sunt intense și rapide. Reacțiile anabolice compensatorii – hiperglicemia și hiperinsulinismul – deși declanșate, nu reușesc să recupereze pierderile consecutive violenței arderilor; catabolismul domină anabolismul și, în consecință, bilanțul metabolic al organismului se negativează.

Efecte asemănătoare hipertiroidismelor au hipercatecolaminemiile din feocromocitom.

Slăbirile endocrine hipoanabolice au drept cauză deficitul principalilor hormoni anabolizanți: insulina și cortizolul.

Deficitul survine în: diabetul insulenic, insuficiența hipofizară, insuficiența corticosuprarenală.

În timpul evoluției acestor boli, cu efect agravant pentru slăbire, hipoanabolismului i se asociază și deficitul de aport alimentar prin inapetență sau/și tulburări digestive, deperdiție hidrică etc.

Semiologia pierderii în greutate prin determinism endocrin are unele particularități legate de glandele afectate, ca:

- scăderea ponderală rapidă în formele grave de tireotoxicoză: boala Basedow și, mai ales, adenomul toxic tiroidian; este relativ lentă în boala Simmonds (insuficiență panhipofizară) și lentă, de exemplu, în boala Addison;
- pierderea ponderală este masivă în boala Basedow și adenomul toxic tiroidian, cașectizantă în boala Simmonds și de intensitate moderată în boala Addison sau hipertiroidia frustă;

- paradoxal, pierderea în greutate se însoțește de hiperfagie în tireotoxicoze; sunt bolnavi, în special femei, cu tireotoxicoză care, întrerup sau reduc terapia cu antitiroidiene sau consideră această perioadă fericită,

aducând ca motivație plăcerea de a mânca oricât, oricând, oriunde, despovărat de ideea creșterii ponderale; în celelalte boli endocrine consumptive, din contră, apetitul este diminuat sau chiar pierdut.

SEXUALIZAREA NORMALĂ ȘI PATOLOGICĂ – INTERESAREA SA ÎN MORBIDITATEA ENDOCRINĂ

Semiologia sexualizării normale

Sexualizarea normală a organismului uman decurge după două modele diferite structural și funcțional: modelul masculin și modelul feminin.

Înfăptuirea oricăruia dintre acestea se face prin prelucrarea unor elemente ambisexuale sau cu bivalență evolutivă, elemente care, sub acțiunea factorilor sexualizanți direcționali, pot deveni sau masculine, sau feminine.

Organismul se sexualizează progresiv, în etape succesive, după un program prestabilit genetic, fiecare etapă condiționând etapa succesoare. Evenimentele sexualizante au loc în perioada dezvoltării embriofetale și la pubertate.

În perioada embriofetală se structuralizează dispozitivele sexuale esențiale: organele

producătoare de gameți și ductele lor de evacuare.

Din momentul fecundației și până la sfârșitul lunii a V-a, într-o succesiune riguroasă, se formează: sexul genetic, sexul gonadal, al tractului genital intern, al organelor genitale externe și al comportamentului sexual, progres controlat de gena SRY.

Detaliile de structură ale acestor elemente diferă, după cum ele sunt prelucrate conform modelului feminin sau masculin (tabelul III).

La pubertate, între 12 și 16 ani, au loc noi fenomene de sexualizare. Pe plan structural, acestea sunt modeste; nu se formează structuri noi, dar sub influența hormonilor sexualizanți, unele elemente ale organismului dobândesc particularități specifice unuia dintre cele două modele de sexualizare.

Tabelul III

Elementele dimorfismului sexual la naștere

SEXUL	MASCULIN	FEMININ
Cromozomial	Gonozomi XY	Gonozomi XX
Gonadal	Testicul	Ovar
Tractul genital intern	Derivate wolffiene (epididim, canal deferent, vezicule seminale)	Derivate mülleriene (pavilion, trompă, uter, regiunea superioară a vaginului)
Tractul genital extern	Penis, scrot	Clitoris, labii mari, labii mici, vagin
Comportamental	Masculin	Feminin

Astfel, elementelor de dimorfism sexual de la naștere li se adaugă la pubertate elemente noi, care se vor menține nemodificate până la climacteriu (tabelul IV).

Alături de aceste modificări somatice, evenimentul cel mai important al pubertății este intrarea în funcțiune a gonadelor, ca organe reproducătoare și hormonogenetice. Prin gonade, întreg ansamblul sexual, structural format în perioada embriofetală și perfectat la pubertate, este pus în valoare; organismul își desăvârșește norma de dezvoltare somatică și se poate reproduce.

Între sfârșitul perioadei de sexualizare embriofetală și pubertate se interpune un lung interval de timp, în care nu au loc fenomene de sexualizare – este perioada copilăriei; în acest interval însă, structurile aferente sexualizării urmează procesul general de creștere a organismului. După pubertate și până la climacteriu, perioada adultă, de asemenea nu se petrec fenomene sexualizante. Către vârsta de 50 de ani survine involuția unor elemente sexuale și pierderea capacității reproductive – fapt ce definește climacteriul.

În consecință, fenomenele de sexualizare diferă nu numai în raport cu sexul, ci și cu vârsta, ceea ce impune ca elementele sexualizării, pe care le folosim ca repere semiologice, să fie cunoscute și sub acest aspect.

La *fetiță*: până la pubertate, vulva este orientată antero-inferior; clitorisul se reliefează fără a depăși dimensiunile unui buton; labiile mari și mici sunt bine conturate; meatul se deschide sub clitoris, iar orificiul vaginal, la nivelul perineului, la oarecare distanță de meat.

În a 3-a, a 4-a zi după naștere și durând 2-3 zile se poate produce „criza postnatală”, manifestată prin congestia vulvei și o discretă scurgere vaginală. Totodată, sau în afara

„crizei postnatale”, pot apărea congestie și tumefiere mamară, însoțită sau nu de secreție lactescentă – furia laptelui – fenomene care dispar spontan după 2-3 săptămâni.

Pubertatea feminină începe în jurul vârstei de 11 ani. Debutul îl marchează dezvoltarea mamară (telarha) care, pentru a se perfecta, necesită 2-3 ani. Inițial apar discul de consistență elastică, subareolar și tendința la evaginare a mameloanelor; apoi discul se mărește și dă reliefului mamar aspect conic, areola apare bine conturată, dar, ca și mame-lonul, rămâne depigmentată; urmează o creștere de volum importantă a mamelei, care ia aspect de calotă sferică cu mamelon mare, complet evaginat, areolă extinsă și pigmentată. După pubertate, aspectul sânelui se poate modifica în continuare: prin depunere adi-poasă și pierderea elasticității, mamela devine voluminoasă și balantă sau, din contră, prin pierderea țesutului adipos, mamela rămâne mică și redusă aproape exclusiv la țesut glan-dular – aspect ce se poate confunda ușor cu unele modificări displazice.

Sânul normal dezvoltat dă la palpare superficială senzația de consistență elastică, uniformă, nedureroasă. La palpare profundă consistența este renitentă și eterogenă, efect rezultat din însumarea mai multor elemente de consistență diferită: canale galactofore, țesut fibros, țesut vascular, țesut adipos subtegumentar și interlobar, septuri conjunc-tive interlobulare, alveole etc.

Consistența sânelui variază în raport cu fazele ciclului menstrual; în partea a doua și mai ales spre sfârșitul ciclului, sânul devine mai turgescen, tensionat și chiar sensibil spontan sau la palpare.

În mod normal exprimarea sânelui și a mamelonului, în afara gestației și lactației, nu evidențiază secreție.

Elementele dimorfismului sexual la adult

SEXUL	MASCULIN	FEMININ
Expresii funcționale	Emisie spermatică	Menstră
Glande mamare – mamelon – areolă	Nedezvoltate Slab relief-slab dezvoltat Slab dezvoltată, dar pigmentată	Dezvoltate Dezvoltate Bine dezvoltată, pigmentată
Pilozitate – facială – linia albă – pube – axilară – presternală – periareolară – inserția frontală – inserția nucală – în restul corpului – firul de păr	Prezentă Prezentă Inserție romboidală prin prelungire pe linia albă, ondulată, fir gros, închis la culoare Asemănătoare Adesea prezentă Facultativă După o linie curbă cu concavitatea în sus După o linie curbă cu concavitatea în sus Deasă și viguroasă Gros și mai rigid	Absentă Absentă Inserție triunghiulară cu baza pe pube, ondulată, fir gros, închis la culoare Asemănătoare Absentă Absentă După o linie curbă cu concavitatea în jos După un desen asemănător literei „M“ Rară și debilă Subțire și elastic
Vocea – tonalitate – timbru	Joasă Grav	Înaltă Ridicat
Panicul adipos – distribuire	Slab reprezentat Predominant în jumătatea superioară a corpului: trunchi, etaj abdominal superior	Bine reprezentat Predominant în jumătatea inferioară a corpului: pube (muntele lui Venus), etajul abdominal inferior, șolduri, coapse, fese (formând relieful sau calotele fesiere)
Musculatura	Bine dezvoltată Relieful muscular pronunțat Dreptii abdominali bine conturați (lira lui Apollo) Musculatura pectorală puternică și reliefată	Slab dezvoltată Absența reliefulor musculare Dreptii abdominali șterși Musculatura pectorală ștearsă
Tegumente – groase – relief – pliuri	Groase Rugos Accentuate	Subțiri Neted, catifelat Șterse
Schelet – relieful osoase – torace – bazin – lordoză – arcul membrelor inferioare	Pronunțate Bine dezvoltat Slab dezvoltat, îngust Atenuată Concavitate înăuntru	Atenuate Slab dezvoltat Bine dezvoltat, lat Pronunțată Concavitate în afară
Mers	Fără basculări ale bazinului	Cu basculări ale bazinului

Uneori este posibilă apariția unei picături translucide care însă nu are semnificație patologică (este produs al glandelor sudoripare mamelonare).

Totodată, pe parcursul desfășurării pubertății, organele genitale ale fetei suferă transformări de maturizare: vulva începe să coboare, devenind organ perineal; labiile mari se hipertrofiază și cutează, devin mai reliefate și colorate în roz; butonul clitoridian crește ușor în volum prin dezvoltarea aparatului erectil; vaginul se alungește și se plicaturează; uterul devine palpabil (tușeu rectal).

Pilozitatea pubiană apare cam în același timp cu începutul dezvoltării mamare: la început doar sub forma unor fire rare și debile care se îndesesc progresiv, devenind viguroase și crețe. Labiile mari, și mai ales pubele, se acoperă complet cu păr cam după doi ani.

Dezvoltarea pilozității axilare este, de asemenea, progresivă și începe după circa un an de la apariția pilozității pubiene (fig. 41).

Menarha, prima menstră, apare după 1 până la 3 ani de la debutul dezvoltării mamare. În primii doi ani menstrele sunt în general neregulate ca ritm, durată și anovulatorii. Apoi, până la climacteriu, ele devin regulate, repetându-se ciclic – la 28 ± 4 zile și cu o durată de 3 ± 1 zile –, putând fi întrerupte fiziologic doar de sarcină.

La băiat: la naștere, testiculele sunt în general coborâte în scrot, la cca 8-9 cm dedesubtul marginii superioare a pubisului. Penisul, normal conformat, dar cu prepuțul alungit, măsoară în primul an în medie $3,5 \pm 0,4$ cm. Până la 11 ani el crește lent, ajungând la cca 6 cm. Scrotul este mai mic, puțin faldurat, nepigmentat, strâns pe perineu, cu rafeul bine reliefat.

La băiat pubertatea începe în jurul vârstei de 12-13 ani, prin dezvoltarea testiculelor. În

primii 2 ani ai pubertății creșterea lor în volum este rapidă și importantă (de la 4 la cca 10 ml), apoi mai lentă, terminându-se către 17 ani (când ating cca 17-20 ml).

Scrotul își mărește volumul și se alungește proporțional cu dezvoltarea testiculelor, care, la sfârșitul pubertății, se găsesc la cca 12 cm sub marginea superioară a pubelui. Totodată, scrotul se plicaturează, se pigmentează, rafeul median se șterge, iar reflexul cremasterian și cel dartosian sunt vii.

Pilozitatea pubiană începe să se dezvolte cam în același timp cu penisul. Ea crește progresiv în intensitate și areal, fără ca în primii 2-3 ani să depășească marginea superioară, orizontală a pubisului. Invadarea liniei albe are loc ulterior și lent, în aproximativ 4-5 ani.

Pilozitatea axilară apare la cca un an de la debutul pilozității pubiene și se perfectează treptat.

Pilozitatea facială se dezvoltă în câțiva ani, într-o anumită succesiune, mai mult sau mai puțin respectată: buza superioară, regiunea mentonieră, apoi submentonieră, zona pretragiană.

Mamelonul rămâne mic, dar evaginat, areola își mărește diametrul și ambele se pigmentează, intensitatea pigmentației fiind direct proporțională cu sexualizarea hormonală.

La cca 40% dintre puberi apare, cu caracter temporar, ginecomastie moderată, uni- sau bilaterală, uneori dureroasă la palpare.

Evenimentul cel mai semnificativ al pubertății feminine este apariția menstrelor, iar al pubertății masculine, primele ejaculate; teoretic, acest moment marchează desăvârșirea sexualizării.

Semiologia sexualizării patologice

Factorii sexualizanți ai organismului sunt gena sexualizării și sunt reprezentați de cromozomii de sex și hormonii sexualizanți.

Cromozomii de sex au rol în :

a) diferențierea morfofuncțională a gonadei: ovar – în condiții de XX –, testicul – în condiții de XY; pe cromozomul Y se află gena SRY, în prezența căreia se diferențiază testiculul și, în absența acesteia, ovarul.

b) sensibilizarea receptorilor specifici la acțiunea hormonilor sexualizanți.

Hormonii sexualizanți operează :

- În spațiul sexualizabil: direcționând procesul de sexualizare a structurilor sexualizabile (inițial ambigene) în consens cu specificul lor sexualizant (estrogenii feminizează, androgenii masculinizează).

- În spațiul extrasexual, acționând nespecific, ei participă la dezvoltarea scheletului, musculaturii, tegumentelor, pilozității etc.

Factorii sexualizanți intervin din primele momente ale formării organismului și până târziu, în ontogenia sa; în schimb, elementele sexualizabile ale organismului răspund influenței acestor factori numai în anumite momente, după un orar propriu. Din acest motiv, procesul de sexualizare, estimat în timp, se produce numai în anumite etape, având deci caracter discontinuu. El este însă, prin consensul sexualizării, de la prima la ultima etapă, un proces unitar, unitate asigurată de eficiența cantitativă a factorilor sexualizanți.

Patologia sexualizării se poate produce prin:

- incapacitatea factorilor sexualizanți de a opera cantitativ sexualizarea univocă;
- sexualizarea ambivalentă a organismului prin acțiunea stimulantă și eficientă a sexoizilor masculinizanți și feminizanți;

- sexualizarea univocă, dar supranormativă (hipersesexualizare masculină sau feminină).

Aceste eventualități care surprind procesul de sexualizare în diferite momente ale desfășurării sale pot produce :

- tulburări ale întregului proces de sexualizare;
- tulburări ale uneia sau mai multor etape ale procesului;
- tulburări ale unor elemente aparținând unei etape a procesului.

Date fiind particularitățile procesului de sexualizare, în patologia sexualizării, depistarea unui element de sexualizare afectat necesită investigarea semiologică a întregului proces de sexualizare, elementul respectiv apărând uneori solitar, dar cel mai des în contextul altor tulburări.

Abordarea semiologică a unor elemente de sexualizare se pretează la examenul clinic direct; altele necesită însă examene speciale. Urmând etapele de sexualizare, se vor investiga: sexul cromozomial și sexul gonadal.

Sexul cromozomial

Sexul cromozomial sau sexul genetic se apreciază orientativ prin determinarea cromatinei sexuale (testul Barr) și precis, prin stabilirea cariotipului: la femeie testul Barr este pozitiv (numărul de corpusculi cromatini depășind 6%), iar cariotipul 46, XX; la bărbat testul Barr este negativ, iar cariotipul 46, XY.

Testul Barr pozitiv nu exclude prezența gonozomului Y (de exemplu, XXY ca în sindromul Klinefelter), iar testul Barr negativ semnifică fie complement gonozomial XY (ca la bărbat), fie absența unui gonozom din cuplul XX (ca în sindromul Turner).

Determinarea cariotipului poate pune în evidență – atunci când în patologia sexualizării este implicat factorul genetic – variate tulburări ale cromozomilor de sex – disgonozmii:

- alterații morfologice ale cromozomilor de sex: deleții, translocatii, izocromii etc;
- alterații numerice care pot fi de tipul:
 - aneuploidiei – lipsa unui gonozom;
 - poliploidiei – cromozomi de sex supra-numerari;
 - mozaicisme – coexistența a două sau mai multe linii gonozomiale diferite, normale și anormale.

Semiologic, modificările gonozomiale – când există – sunt cauza unor erori în geneza morfofuncțională a gonadei (disgenezie gonadală), factor principal al sexualizării.

Sexul gonadal

Alături de cromozomii de sex, gonada este factorul direcțional și de perfectare a sexualizării normale: orice modificare patologică a gonadei dereglează procesul de sexualizare, proces care, deși poate fi tulburat și de alți factori, implică de asemenea gonada (de exemplu, prin sexoizi corticosuprarenali sau exogeni).

Investigarea semiologică a gonadei este deci obligatorie ori de câte ori se depistează o tulburare a sexualizării.

Abordarea semiologică a gonadei este laborioasă și trebuie să furnizeze date cât mai complete atât asupra morfologiei, cât și a funcției sale.

Gonada masculină

Dacă este situată în scrot, poate fi ușor abordată palpatoriu, cu care ocazie se stabilesc:

volumul (palpatoriu sau cu orhidometru), consistența și sensibilitatea ei.

În sindromul Turner masculin testiculele sunt mici, dure, sferice și insensibile; ele sunt mici și moi în involuțiile posttraumatice sau postinflamatorii; sunt mari și dureroase, uni- sau bilateral în inflamațiile acute; sunt mărite de volum, regulate sau neregulate în tumori sau fals mărite în hidrocел, hematocele etc.

În orhidisgenezii sau alte defecte de coborâre a testiculului (insuficiențe hipofizare gonadotrope, obstacol mecanic), ele pot lipsi din scrot uni- sau bilateral. În aceste cazuri pot fi găsite într-un sac herniar, undeva pe traiectul canalului inghinal (criptorhidie) sau în afara acestuia, sub tegumentul pubian al triunghiului Scarpa etc. (ectopie).

În criptorhidie, descoperirea testiculului necesită răbdare și tact, mai ales dacă este vorba despre un copil. Pacientul va fi examinat într-o cameră cu temperatură confortabilă, examinatorul trebuie să aibă mâinile calde, iar pacientul să fie relaxat. Se examinează atât în decubit dorsal cât și în ortostatism. Palparea se execută de-a lungul canalului inghinal de sus în jos, în direcția de coborâre a testiculului; este bine ca un deget al celeilalte mâini să fie insinuat în orificiul extern al canalului inghinal.

În cazul în care testiculul nu poate fi depistat într-una dintre aceste poziții, este necesară laparotomia, deoarece acesta poate să fi rămas undeva în micul bazin sau în *sit*-ul în care de obicei se dezvoltă regiunea renală; ca eventualitate rară, testiculul poate lipsi (anorhitie), deși masculinizarea organelor genitale interne și externe atestă existența lui embriofetală (*vanishing testis*).

Deseori diagnosticul leziunii orhitice necesită date pe care nu le poate furniza decât

semiologia microscopică. Biopsia nefiind nocivă și dificilă, nu are contraindicații și o recomandăm ca investigație de rutină.

Gonada feminină

Unele modificări ale consistenței și volumului ovarelor pot fi descoperite la examenul ginecologic. Alături, implicarea ovarelor în patologia sexualizării trebuie argumentată pe baza datelor de semiologie culese prin vizualizarea directă macro- și microscopică a ovarului. Putem obține date cu caracter informativ cu ajutorul ultrasonografiei; celioscopia permite vizualizarea și, eventual, biopsia; laparotomia este însă cea mai recomandabilă, deoarece oferă atât posibilitatea unui examen mai complet, cât și adoptarea unei atitudini terapeutice, dacă este necesar, în cazul unor modificări structurale benigne sau maligne.

În patologia sexualizării, semiologia *in situ* a ovarelor devine cu atât mai necesară cu cât leziunile care o determină sunt de tip disgenetic, degenerativ (de exemplu, polichistoza) sau tumoral, și nu se pot diagnostica cu precizie decât prin examen morfolopatologic. De pildă, diagnosticul diferitelor forme clinice de disgenezie ovariană – „anovaria“, „disgenezia monoovariană“, „ovarele paupere“, „ovarele afuncționale“ etc. – sunt diagnostice eminamente morfolopatologice.

În formele de „hermafroditism adevărat“ diagnosticul de „ovotestis“ sau coexistența gonadelor de sex diferit în economia aceluiași organism nu se poate stabili altfel decât prin laparotomie și biopsie gonadică multiplă.

Semiologia organelor genitale interne (OGI)

Organele genitale interne iau naștere în perioada embrionofetală din două formațiuni perechi (ductele Wolff și Müller), situate de o parte și de alta a liniei mediane. Din ductele

Wolff se structuralizează OGI masculine – epididimul, canalul deferent, veziculele seminale; din ductele Müller se diferențiază OGI feminine – pavilionul trompei, trompa, uterul, partea superioară a vaginului. Masculinizarea are loc în prezența testiculului fetal, care prin testosteron operează dezvoltarea derivatelor wolffiene, iar prin hormonul antimüllerian (*müllerian inhibiting substance*) – elaborat de celulele tubilor spermatici – atrofiază ductul müllerian; în absența testiculului fetal – deci la femeia normală –, este liber să se dezvolte și să se diferențieze ductul müllerian și, lipsit de stimul, involvează ductul wolffian. Fiecare testicul masculinizează prin efect loco-regional OGI de partea sa. Deci: masculinizarea OGI se operează în prezența competentă a testiculului fetal; feminizarea – în absența testiculului fetal – masculinizarea fiind un proces activ și competitor cu tendința pasivă de feminizare.

Din aceste considerații reiese că: tulburările în organogeneza OGI nu apar decât la individul de sex masculin și sunt determinate de incompetența masculinizată a testiculului fetal. Disgeneziile orhice sau – mai rar – alți factori care afectează testiculul fetal sunt cauza acestor defecte.

În raport cu incompetența testiculului fetal sau prin deficite enzimatice ce anulează transformarea testosteronului în forma sa activă, dihidrotestosteronul, defectele de structuralizare pot lua aspecte foarte variate:

- OGI feminine de ambele părți, contrastând cu cariotipul masculin și cu gonada care poate fi absentă (ca în „disgenezia orhică pură“) sau prezentă (testicul), dar incapabil de masculinizare (ca în unele forme de „testicul feminizant“ sau, mai exact

denumit, „hermafroditism orhitic funcțional“);

- OGI masculine de o parte și feminine controlateral (în unele cazuri de „hermafroditism adevărat“);
- OGI hermafrodite (coexistența derivatelor wolffiene și mülleriene, ca în unele forme de pseudohermafroditism masculin sau hermafroditism adevărat) sau numai de o parte, de cealaltă putând fi masculine sau feminine (ca în „disgenezia monoorhitică“);
- OGI absente (ca în unele forme de „testicul feminizant“).

Firește, elementele de semiologie a OGI nu pot fi depistate decât prin laparotomie.

Semiologia organelor genitale externe (OGE)

În insuficiențele gonadale, organele genitale pot fi normal conformate, dar insuficient dezvoltate.

În cadrul hipogonadismelor survenite precoce, OGE rămân infantile: la bărbat – penis mic și subțire, prepuț alungit, gland greu decalotabil, scrot mic, slab faldurat și nepigmentat; la femeie – vulvă necoborâtă, labii slab dezvoltate și slab pigmentate.

Dezvoltarea OGE ca masculine sau ca feminine se face din structuri care inițial sunt aceleași, indiferent de sexul spre care se va diferenția viitorul făt. Aceste structuri cu bivalență evolutivă sunt mugurii genitali perineali și sinusul urogenital. Direcționarea lor în sensul dezvoltării masculine are loc în prezența hormonilor androgeni, care, pentru a masculiniza corect, trebuie să fie în cantitate necesară. În absența hormonilor androgeni (ca la femeia normală) direcționarea lor decurge în sens feminin. Dacă testiculul organismului masculin nu livrează androgeni

activi, OGE se modelează feminin (de exemplu, în „testiculul feminizant“); dacă se secretă o cantitate de androgeni sub baremul normal, masculinizarea OGE va fi incompletă, rezultând un amestec de elemente masculinizate cu elemente feminizate, o „intersexualitate“ a OGE (ca în toate „pseudohermafroditismele masculine“). Intersexualitatea OGE apare și în cazul organismelor feminine („pseudohermafroditisme feminine“), dacă în organismul femel apare o sursă patologică de androgeni (tumori masculinizante ale ovarului sau ale corticosuprarenalei), androgeni care, în raport cu cantitatea lor, masculinizează în grade variate OGE.

Semiologic, varietatea formelor de intersexualitate acoperă o gamă largă.

Trebuie reținut că termenul de intersexualitate denumeste orice neconcordanță între sexul genetic și restul procesului de sexualizare, având o variabilitate excesivă, și se referă atât la organele genitale, interne sau externe, cât și la receptorii hormonilor sexualizanți.

Modelul tipic de OGE intersexuate combină în egală măsură elemente masculine cu elemente feminine: organ peniform, dar de dimensiuni reduse, cu gland diferențiat, dar cu prepuț, care pe fața ventrală se continuă spre perineu sub forma unor falduri mucoase subțiri, care circumscriu ca niște labii mici fanta perineală (fig. 42). În regiunea perineală se deschid foarte aproape sau într-un orificiu unic vaginul și uretra. Întreg ansamblul este încadrat de două burse tegumentare cu aspect de labii mari, dar și de pungi scrotale separate.

Pornind de la acest model tipic de intersexualitate, în pseudohermafroditisme sau hermafroditisme adevărate există forme care se apropie de modelul OGE masculin sau, din contră, de cel feminin, după nivelul masculinizării.

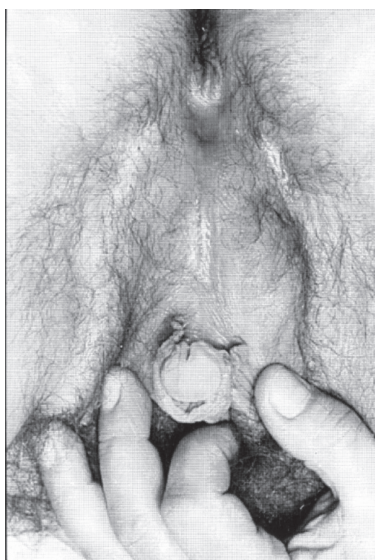


Fig. 42. Tipul de intersexualitate care combină în mod egal elemente masculine și feminine.

Formele mai apropiate de masculinizare sunt cele cu organ peniform, dar cu diferite tipuri de hipospadias:

- hipospadias balano-penian: organe masculine normale, dar, examinate mai atent, se constată că glandul este lipsit de orificiul meatal sau că acest orificiu există, însă este orb; în schimb, meatul se deschide undeva între sediul său normal și șanțul balano-penian; de obicei prepuțul acoperă complet numai fața dorsală a glandului; fața ventrală este lipsită de prepuț până la orificiul meatal; orificiul meatal se distinge greu și uneori trebuie căutat cu atenție (fig. 43);
- hipospadias penian: organul penian este încurbat, prepuțul dorsal deseori lasă glandul descoperit; fața ventrală a penisului, lipsită de prepuț, este netedă și formată dintr-un țesut retractil care curbează penisul; meatul se deschide undeva pe fața ventrală a penisului;

- hipospadias scrotal: aspectul este același ca în varianta precedentă, dar orificiul meatal se deschide la rădăcina penisului, între falduri scrotale mai mult sau mai puțin îndepărtate; alteori cu un scrot malformat, dezvoltat mai mult de o parte sau format din două pungi scrotale complet separate.



Fig. 43. Tipul de intersexualitate apropiat de sexualitatea masculină, dar cu hipospadias.

În toate aceste cazuri de hipospadias pe uretra prostatică există vestigii mai mult sau mai puțin bine dezvoltate ale sinusului urogenital.

Formele de intersexualitate cu OGE mai apropiate de tipul feminin se eșalonează și ele pe o scară de variații, dintre care descriem câteva:

- organe genitale externe normal conformate, dar cu clitoris hipertrofiat, uneori cu gland diferențiat și prepuț circumferențial, decalotabil;
- organe genitale cu clitoris uneori hipertrofic, cu labii mari, voluminoase și cu plicaturație transversală de

aspect scrotal; uneori o labie de acest fel este gazda unei formațiuni ovalare, care nu este altceva decât un testicul (fig. 44);

- organe genitale cu aspect feminin, cu clitoris uneori hipertrofic și cu labii mari, de aspect normal, dar care, îndeplătate, se dovedesc parțial sudate, în jumătatea posterioară (labio-scrot).

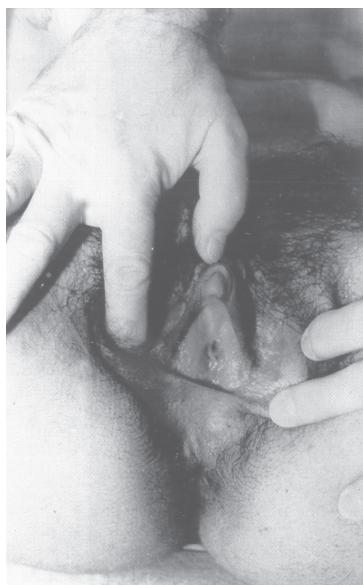


Fig. 44. Tipul de intersexualitate apropiat de sexualizarea feminină, dar cu hipertrofie a clitorisului.

În toate aceste cazuri, la modificările descrise anterior, modificări care țin de defectul de sexualizare a mugurilor genitali, se adaugă și modificări rezultate din prelucrarea sinusului urogenital: orificiul meatal foarte apropiat de orificiul vaginal, orificiul perineal unic cu intrând vaginal „în pânlie“, pe peretele anterior, pe care se deschide meatul sau o cavitate; în fundul acesteia uretra și ductul genital se deschid în același loc.

Unii autori (de exemplu, Prader, Overzier), pentru a uniformiza descrierea clinică a OGE

intersexuate, au propus diferite clasificări tipologice. Redăm ca exemplu clasificarea cea mai uzitată, cea propusă de Prader:

- tipul I – OGE feminine normal conformate, dar clitoris hipertrofic;
- tipul II – clitoris hipertrofic și labii mari, plisate transversal; în rest – OGE conformate feminine;
- tipul III – clitoris hipertrofic, labio-scrotal, orificiul perineal în pânlie, în fundul căreia se deschid vaginul și uretra;
- tipul IV – organ peniform cu hipospadias și vestigii uretrale ale sinusului urogenital;
- tipul V – masculinizare aproape completă, mimând normalitatea.

Nici prezentarea făcută de noi, nici clasificările propuse nu pot cuprinde și nici sistematiza formele de intersexualitate; rămân mai prețioase și mai exacte descrierile semiologice.

Semiologia sexualizării pubertare

Dacă până la pubertate datele asupra sexualizării le oferă aspectul organelor genitale externe, la pubertate și după aceea diagnosticul tulburărilor de sexualizare se bazează pe elementele sexualizării pubertare.

Deși elementele de sexualizare morfologică ce au loc la pubertate sunt modeste față de eșafodările structurale esențiale din etapele precedente (gonade, organe genitale interne, organe genitale externe), ele au o deosebită importanță fiindcă sunt mărturia competenței și potenței funcționale a gonadei. Și tot gonada este aceea care menține sexualizarea dobândită la pubertate pe tot timpul vieții, până la climacteriu.

Semiologic, la pubertate și ulterior se pot înregistra semne care să evidențieze: tulburări

de sexualizare *supranormativă*, de sexualizare *deficitară* sau *intersexualitate*.

Clinic, aceste semne „se descifrează” în principal la nivelul pilozității sexuale, organelor genitale externe, sânilor și dinamicii reproductive.

Tulburări ale dezvoltării pilozității sexuale

Referințele semiologice vor trebui să țină seama de: distribuția și densitatea pilozității sexuale, calitatea firului de păr și ritmul său de dezvoltare.

Pilozitatea are repere de normalitate diferite, în funcție de sex.

Pilozitatea sexuală este deficitară în cazul insuficiențelor gonadale sau al lipsei de receptivitate a foliculului pilos la hormonii androgeni.

La bărbat, toate insuficiențele testiculare, congenitale sau dobândite, compromis total sau parțial dezvoltarea pilozității caracteristice. Dar estimarea deficitului de pilozitate la bărbat trebuie făcută în contextul altor semne de insuficiență orhitică, deoarece rasi al (chinezii, japonezii, asiatici în general) sau familial poate exista deficit al pilozității facio-corporale; pilozitatea de pe zona anterioară a toracelui este facultativă etc.

Întârzierea dezvoltării pilozității pubertare, ritmul de creștere lent, zonele de distribuție rămase neacoperite, firul de păr debil sunt semnele de manifestare a unei insuficiențe orhite congenitale (diferite forme de orhidogenezie) sau dobândite în copilărie (primitive – infecții, traumatisme orhite – sau secundare – insuficiențe hipofizare etc.). Involuția unei pilozități normal dezvoltate la pubertate denotă o insuficiență orhitică tardivă, postpubertară (primitivă sau secundară). Adesea, insuficiențele orhite disgenetice se însoțesc și de tulburări de receptivitate ale

foliculului pilos, ceea ce face ca tratamentele cu androgeni să fie ineficiente.

La femeie, deficiențele pilozității sexuale nu constituie, ca la bărbat, un semn clinic major. Pilozitatea sexuală feminină este indusă de androgenii feminini (corticosuprarenali, în primul rând, și ovarieni), androgeni pentru care această pilozitate este receptivă.

Deficitul pilozității sexuale feminine nu semnifică, deci, insuficiență ovariană; de altfel, îl întâlnim în boli care afectează secreția androgenă a corticosuprarenalei (boala Addison, insuficiența hipofizară etc.) sau în boli în care receptivitatea foliculului pilos este compromisă (unele forme de disgenezie ovariană).

Unele forme de disgenezie gonadică – „testicul feminizant” – oferă, semiologic, forma cea mai intensă a deficitului pilar la „femeie”. În aceste cazuri, fenotipul este feminin, aparent normal (organe genitale externe, sâni), dar lipsesc complet pilozitatea pubiană și axilară; gonadele sunt testicule secretante de androgeni față de care însă receptorii specifici sunt insensibili, ca o consecință a deficitului de conversie a testosteronului în dihidrotestosteron prin absența 5α reductazei – sindromul fiind descris ca „femeia fără păr”.

În insuficiențele orhite postpuberale pilozitatea sexuală se rărește progresiv, ritmul de creștere se încetinește, firul de păr se debilitază.

Intensificarea pilozității sexuale este însoțită, de cele mai multe ori, și de intensificarea pilozității corporale. Creșterea densității pilare, dar cu păstrarea zonelor fiziologice de distribuție – *hipertricoza* –, sau dezvoltarea sa exuberantă cu depășirea acestor zone – *hirsutismul* – semnifică încărcarea organismului cu androgeni în exces, androgeni de origine gonadică sau corticosuprarenală. Asemănarea dintre hipertricoză și hirsutism este accentuarea

densității pilare, iar diferența este arealul de întindere a pilozității (mimarea arealelor masculine fiind apanajul hirsutismului).

La bărbat, hipertricoza nu constituie o stare patologică, ea încadrându-se în gama variațiilor fiziologice individuale; în schimb, hirsutismul poate avea semnificația unei tulburări.

Intensificarea pilozității feminine – dacă nu depășește zonele de distribuire caracteristice sexului, nu are semnificație semiologică. Depășirea acestor zone și împrumutarea modelului de pilozitate masculină constituie „virilismul pilar” și, alături de alte fenomene de virilizare somatică și psihică, indică o androgenizare ovariană, corticosuprarenală sau mixtă (v. și *Pilozitatea – element de diagnostic în endocrinopatii*).

Tulburări ale organelor genitale externe

Insuficiențele gonadice determină fenomene involutive ale organelor genitale externe.

La bărbat, prin pierderea turgescenței peniene, organul penian se micșorează, devine flasc și balant, iar unghiul pubo-penian tinde să se șteargă; scrotul se alungește, ia aspect hipoton, pliățiunile se șterg, reflexul dartosian dispare; testiculele devin uneori hipotrofice, cu sensibilitatea diminuată și reflexul cremasterian diminuat sau pierdut.

La femeie, insuficiența ovariană determină modificări ale labiilor, care se diminuează ca volum și se depigmentează, ale vaginului, care devine hipotrofic, cu mucoasă subțiată, uscată, palidă, netedă prin ștergerea pliurilor, și stenoizat în treimea superioară, precum și un deficit major al lubrifierii vaginale.

Androgenizarea femeii antrenează, pe lângă fenomenul de virilizare pilară, și modificări ale organelor genitale externe, care constau în virilizare genitală și defeminizare. Semnul caracteristic al masculinizării, al

virilizării genitale, este hipertrofia clitoridiană, organul devenind turgescent, erectil și uneori hipersensibil; defeminizarea se manifestă prin involuția organelor genitale externe care devin hipotrofice, ca în orice insuficiență ovariană.

Tulburări de sexualitate cu influență asupra laringelui

Androgenii îngroașă laringele și, prin modificări de grosime și lungime ale corzilor vocale, vocea dobândește timbru grav și tonalitate joasă.

Insuficiențele orhiteice prepubertare mențin vocea infantilă nemodificată; insuficiențele orhiteice tardive, postpubertare, tind să readucă vocea la tonalități și timbru infantil.

Androgenizarea femeii scade tonalitatea și modifică timbrul, împrumutând vocii nuanțe masculine, poruncitoare, imperative, zgomotoase.

Modificări ale țesutului mamar

Andromastia, dezvoltarea țesutului mamar la bărbați, se poate prezenta clinic cu semne variate: uni- sau bilaterală, redusă la o formațiune lenticulară renitentă submamelonară sau până la volumul unei portocale, simetrică sau asimetrică, dureroasă sau nedureroasă. Excepțional, poate fi însoțită de secreție lactată.

Andromastia apărută în afara puseurilor fiziologice (postnatală, pubertară, de climacteriu) are totdeauna semnificație patologică: tulburări orhiteice, unele disgenезii orhiteice (sindrom Klinefelter, sindrom Royer etc.), insuficiențe orhiteice de etiologii variate, insuficiențe hepatice, administrare de estrogeni (ca în neoplasmul de prostată), exces de prolactină, sau iatrogenă (digitalice, rezepinice, neuroleptice etc.)

La femeie, sânul este expresia unei vaste patologii endocrine sau de altă natură. Firește, ne interesează semiologia sânelui legată de tulburările endocrine.

Amastia bilaterală este, de regulă, expresia unei insuficiențe ovariene severe prepuberale (agenezie ovariană pură, sindrom Turner etc.). Amastia, absența țesutului mamar, nu trebuie confundată cu adipomastia care poate mima, prin depunere lipomatoasă, mamela. Uneori confuzia trebuie lămurită prin examenul radiologic (mamografie) sau ultrasonografic al regiunii.

Amastia unilaterală sau anizomastia (dezvoltarea asimetrică, inegală a sânelor) este consecința unei tulburări locale de receptivitate, apărând deci în condiții de impregnație hormonală estrogen-progesteronică normală, fapt ce face inacceptabil tratamentul hormonal, în favoarea celui estetic chirurgical.

Hipomastia – dezvoltarea subnormală a sânelui – reflectă insuficiența ovariană. Hipomastia poate fi inițială, de la pubertate, ca în unele hipoovarii disgenetice („ovare paupere“, „testicul feminizant“ etc.) sau prin insuficiență gonadotropă (ca în nanismele hipofizare sau hipogonadismele hipogonadotrope); de asemenea, hipomastia poate fi consecința involuției unui sân normal dezvoltat anterior, așa cum se întâmplă în insuficiențele ovariene survenite după ovariectomia bilaterală, insuficiența panhipofizară a adultului etc.

Semiologic, hipomastia se poate prezenta fie sub aspectul unui sân aparent normal, dar care la palpare se dovedește format aproape exclusiv din țesut adipos, în masa căruia țesutul glandular este greu perceptibil, fie ca o mamelă mică, flască, cu foarte puțin țesut glandular și grăsos. Macromastiile pot fi uneori monstruoase, excesive, greu de acceptat

de purtătoare prin greutatea lor, aspectul inestetic, tulburări de respirație și chiar posturale pe care le provoacă.

Hipermastia – dezvoltarea exagerată în volum a sânelui – nu este o modificare patologică. Sânul este voluminos, cu structură normală la examenul palpatoriu, uneori cu desen vascular pronunțat.

Displazia mamară, mastopatia sau mastoza sunt termeni ambigui prin care semiologia caracterizează abaterile de la normal ale structurii sânelui, fără a se preciza, în lipsa unor examene mai discriminative, entitatea patologică în cauză.

Displaziile pot fi difuze sau circumscrise, uni- sau bilaterale.

Displazia difuză cea mai tipică este mastoza fibrochistică (boala fibrochistică, boala Reclus), cel mai des bilaterală și manifestată subiectiv prin: durere sau tensiune în sâni, mai rar cu caracter permanent, de obicei precedând cu câteva zile menstruația. Obiectiv, la palpare, sânul apare plin de nodozități multiple, solitare sau confluențe, care alunecă sub deget, de dimensiuni variate, care se modifică de-a lungul ciclului (de aici decurge necesitatea de a palpa sânul în diferite momente ale ciclului); nodozitățile se măresc și devin mai sensibile către sfârșitul ciclului, pentru a dispărea sau a fi foarte mici și insesizabile imediat după menstră.

Displazia difuză este caracteristică hiperestrogeniilor (relative sau absolute), fapt care o face să fie frecventă la femeile adulte, între 30 și 50 de ani.

Dintre displaziile mamare localizate, cu interesare endocrină, cităm: adenofibromul și adenocarcinomul.

Adenofibromul, tumoare benignă, se prezintă ca o formațiune ovală sau alungită, de dimensiuni variate (foarte mic sau voluminos),

elastic-renitent, neaderent, sensibil sau nu. Formațiunea poate fi solitară sau multiplă, uni- sau bilaterală. Este frecvent în hiperestrogenii.

Adenocarcinomul, tumoare malignă, este în general unilateral. Semiologic, seamănă cu adenofibromul, cu deosebirea că este dur, aderent, neregulat și nedureros și însoțit frecvent de adenopatie axilară. Când este mic și apărut pe un sân adenofibromatos sau fibrochistic, este greu de diagnosticat clinic, motiv pentru care orice formațiune suspectă necesită examen morfofopatologic.

Modificări de distribuție a paniculului adipos

Aceste modificări sunt semnificative la bărbat. În insuficiențele orhice paniculul adipos se dezvoltă și începe să se distribuie predominant pe zonele caracteristic feminine: perimamar – formând adipomastie –, pe etajul inferior al abdomenului – ștergând relieful muscular –, pe pube, șolduri, coapse, fese etc., cu un caracter flasc.

La femeile androgenizate poate avea loc o redistribuire a paniculului adipos, care începe să domine jumătatea superioară a corpului, ca la bărbat – obezitate androidă, tonică.

Tulburări menstruale

Tulburările menstruale – exceptând cauzele uterine – reflectă funcția ovariană (fie că ovarul este lezat primitiv sau secundar) și constituie un element semiologic de primă importanță.

Tulburările menstruale pot interesa:

a) Ciclul menstrual – dereglări ale duratei ciclului, ale intervalului de timp dintre menstrre, ale cantității sângelui menstrual. Aceste dereglări pot fi de tipul:

- amenoree primară: femeia nu a avut niciodată menstră; se întâlnește în

afecțiuni primitive ale ovarului (disge-nezii) sau în unele insuficiențe ovariene secundare (insuficiență hipofizară, maladii consumptive etc.) și/sau în afecțiuni ale organelor genitale interne (agenezie uterină – sindromul Mayer-Kuster-Rokitansky și în sindromul testiculului feminizant);

- amenoree secundară: absența menstrelor care existaseră în prealabil o perioadă mai mare de 6 luni; este consecința extirpării ovarelor, a epuizării precoce a ovarelor („ovare paupere“), a insuficiențelor hipofizare etc.;
- spaniomenoree: menstrre distanțate una de alta cu 3-4 luni;
- bradimenoree: intervalul între menstrre depășește durata normală cu zile, săptămâni sau luni (nu mai mult de 3 luni).

Atât spanio- cât și bradimenoreea sunt consecința insuficiențelor ovariene secundare, ca în cazul tumorilor hipofizare nesecretante sau secretante, bolilor tiroidei, corticosuprarenalei etc., fazelor premergătoare ale menopauzei.

Pentru a face diagnosticul diferențial între premenopauză, spaniomenoree și amenoree definitivă, se face testul la progesteron, două luni consecutiv. Absența răspunsului – apariția menstrrei – certifică instalarea menopauzei.

- tahimenoree: cicluri menstruale scurte, de 19-25 zile. Sunt caracteristice hiperestrogeniilor absolute și uneori premenopauzei.

b) Durata menstrrei:

- oligomenoree: durată redusă a menstrrelor (1-2 zile);
- polimenoree: durată prelungită a menstrrelor (5-6 zile);
- menoragii: durată prelungită a menstrrelor (6-10 zile);

- metroragii: pierderi sanguine uterine survenite în afara menstrelor;
- menometroragii: pierderi sanguine uterine care încep cu menstra, dar continuă mai mult de 10 zile.

c) Fluxul menstrual:

- hipomenoree: flux menstrual redus;
- hipermenoree: flux menstrual abundent, uneori cu cheaguri.

Toate aceste tulburări menstruale sunt definite sub termenul generic de menopatii.

Patologia ovariană se exprimă prin diverse tipuri sau prin diverse combinații de menopatii. Astfel :

- insuficiențele progesteronice, după intensitatea lor, se pot manifesta prin: bradimenoree sau bradi-oligomenoree sau bradi-oligo-hipomenoree;
- hiperestrogenia absolută prin: tahimenoree sau tahi-polimenoree sau tahi-poli-hipermenoree sau metroragii;
- polikistoza ovariană prin: amenoree secundară sau spaniomenoree cu oligo- sau, din contră, polimenoree etc.

DISFUNȚIA ERECTILĂ – MOTIVAȚIA DEPRIMĂRII VIETȚII SEXUALE

Dinamica sexuală definește complexul motivațional anatomic și fiziologic implicat în activitatea sexuală.

Activitatea sexuală include două aspecte:

I. **Actul sexual** – faptic este definit prin termeni diferiți, precum: copulația, coitul sau acuplarea. Termenul de „coabitare“ include semnificația actului sexual, împletit însă cu conviețuirea. Actul sexual la om generează senzații specifice cu un puternic caracter afectiv, dar mai ales hedonic – „concepție potrivit căreia scopul vieții este plăcerea, eliberarea de suferință“ (Dicționarul de neologisme, 1978) și este rezultanta a două acțiuni ce definesc – contrectațiunea – căutarea celuilalt sex cu toate motivațiile sale și – amplecția – realizarea alăturării trupesti, gesturilor ce preced și dau consistență în final acestui act.

„Planul anatomic după care sunt structurate organele sexuale la bărbat este un plan extravertit, spre deosebire de planul anatomic corespunzător la femeie, care este intravertit la extrem, potrivit pentru a fi un receptacul: organele copulatoare ale bărbatului și ale femeii își corespund ca și pozitivul-negativul unei tipărituri, ca și o formă turnată, matriței sale“ (Niedermeyer, 1955), explicând de fapt perfecțiunea suportului morfofuncțional al actului sexual și al condițiilor intrinsece ale scopului biologic – perpetuarea speciei.

II. „**Dinamica conduitei sexuale**“ cuantifică comportamentul sexual de-a lungul evoluției ontogenetice.

Până la pubertate activitatea sexuală, în sensul elementelor ce definesc noțiunea și consecințele sale, este practic absentă sau doar expresia falsă a unor motivații conjuncturale, în special legate de aspecte socioeducaționale.

Dacă au loc erecții, ele sunt consecința unor excitații care nu au la origine motivația sexuală (cel mai frecvent lipsa de igienă, imitația sau o patologie ce crește pragul de excitabilitate local), iar orgasmul indus prin masturbație nu este însoțit, la băieți, de ejaculare. De fapt, masturbația este considerată ca un epifenomen care parodiază actul sexual și poate avea repercusiuni viitoare prin diminuarea luptei și atenuarea confruntării pentru o parteneră de sex opus – considerând ușurința și igiena satisfacerii drept argument favorabil – dar este lipsit cu desăvârșire de mirajul, sublimul și necunoscutul actului sexual în sine.

Pubertatea – consecința intrării și trecerii prin etapa agresivității pozitive a mixturii hormonale sexuale impuse de tic-tacul ceasului biologic uman ce induce evenimente morfologice și fiziologice ce au ca finalitate desăvârșirea sexualizării – induce în scenariul dinamicii conduitei sexuale – primul movens – motivația sexuală.

Pe parcursul perioadei pubertare și-n anii ce o succedă se stabilește norma biologică, dar bine individualizată, a comportamentului sexual privind toate componentele actului sexual, actul sexual devenind corolarul unor transformări a căror finalitate este reproducerea, perpetuarea speciei.

Conduita sexuală este consecința normalizării procesului de sexualizare și are același grafic evolutiv. Parafrazând, putem spune „creșterea, echilibrul și decăderea“ procesului de sexualizare și a consecinței sale – comportamentul sexual.

De reținut că viața sexuală la specia umană este continuă, satisface scopul biologic al speciei, dar totodată reprezintă un liant partenerial și social.

Avansarea în vârstă și mai ales depășirea decadei a cincea de viață aduce modificări calitative și cantitative cu variații individuale ale comportamentului sexual, cu evoluție inexorabilă de la „vita sexualis“ la exitusul acesteia.

Funcția sexuală normală

În dinamica actului sexual sunt implicate următoarele procese:

Motivația sexuală – dorința sexuală, libidoul

Ce reprezintă dorința sexuală este și rămâne o întrebare cu răspunsuri parțiale. Este rezultatul sexualizării, a unor instincte ancestrale, a educației, a relațiilor interumane, a feroomonilor, a excitațiilor sexuale, a întâmplării etc.

Excitația sexuală precopulatoare poate include răspunsuri la incitații separate sau însumate vizuale, olfactive, auditive, tactile etc., complex de senzații proiectat pe un suport imaginativ sau pe o pregătire și sensibilizare

psihică prealabilă (așa cum se întâmplă în cuplurile legate prin sentimente definite prin termenul de dragoste).

Rezultanta motivației, a excitației sexuale duce la erecție. Excitația sexuală propriu-zisă la om reprezintă o stare psihologică ce include erecția și nu numai o stare de însoțire a unui reflex medular.

Tensiunea psihică și „confortul sexual“ sunt cu ușurință induse, menținute și devin eficiente prin stimularea „zonelor erogene“, inițial – sânul, buze, ceafă, frunte, urechi, mameloane, axile, hipogastru, fese, fețele interne ale coapselor, arealul morfologic sexual, ca apoi întreaga suprafață corporală să devină erogenă, născătoare de dorințe și plăceri.

Cu cât comportamentul precopulator își menține caracterul, tonusul și prelucrarea imaginativă cu atât actul sexual în sine și „vita sexualis“ în ansamblu creează premisele unui cuplu de durată, sudat și dorit și reprezintă condiții sine qua non ale desfășurării actului sexual.

Lipsa de nuanțare, diminuarea sau suprimarea fazei de pregătire a actului sexual are consecințe negative asupra receptivității, dorinței și chemării pentru copulație și staticitatea parteneriatului.

Excitarea realizează – în condițiile sale optime – o stare analogă beției, o stare de euforie ce diminuează sau anulează simțurile până la starea de uitare de sine, dublată de vasodilatație periferică, accelerarea pulsului, creșterea tensiunii arteriale.

Erecția

Fiziologia erecției

Erecția este un proces fiziologic modulat de factori multipli, hormonal, senzorial, motori etc.

Răspunsul erectil este inițiat în mod normal de stimuli erotici, percepuți prin oricare dintre cele cinci simțuri, sau ca produs al imaginației. Acești stimuli sunt integrați în talamus și hipotalamus și determină efluxul simpatic și parasimpatic în vasele și mușchii netezi ai corpilor cavernoși. Pe parcursul stimulării sexuale, impulsurile nervoase determină eliberarea neurotransmițătorilor din nervii cavernoși terminali și ai factorilor de relaxare din celulele endoteliale peniene, rezultând relaxarea musculaturii netede a arterelor și arteriolelor din țesutul erectil, cu creșterea de câteva ori a fluxului sanguin penian. Concomitent, relaxarea musculaturii netede trabeculare crește complianța sinusoidelor, facilitând încărcarea rapidă și expansiunea sistemului sinusoidal. Plexul venos subtunical este comprimat între sistemul trabecular și albuginee, ocuzând aproape în totalitate plexul venos (vezi fig. 45). Aceste procese claustrează sângele în interiorul corpilor cavernoși realizând erecția – presiunea intracavernoasă în faza de erecție completă fiind de 100 mmHg. Pe durata acestei etape influxul și efluxul sanguin sunt direct proporționale cu intensitatea erecției, în mod normal încetând temporar. Neurofiziologia erecției peniene este controlată atât de sistemul nervos autonom, prin fibre simpatice și parasimpatice ce fuzionează formând nervii cavernoși, responsabili cu reglarea fluxului sanguin pe parcursul erecției și a detumescenței, precum și de sistemul nervos somatic, prin nervul rușinos, care este responsabil de sensibilitatea externă peniană și de procesul de contracție-relaxare a musculaturii striate – bulbocavernos și ischiocavernos (vezi fig. 46). Neurotransmițătorul care mediază erecția este oxidul nitric (ON) care relaxează mușchiul neted prin activarea guanilatciclazei, inhibând captarea calciului

și reducând calciul din miofibrile. Oxidul nitric este eliberat via neurotransmitere nonadrenergică, noncolinergică și din endoteliiu. ON activează guanilatciclaza, ce induce creșterea concentrației intracelulare de GMPc, care la rândul său activează o proteinază specifică ce fosforilează anumite proteine și canale ionice, rezultând:

- deschiderea canalelor de K^+ și polarizarea celulelor musculare;

- sechestrarea calciului intracelular în reticulul endoplasmic și blocarea influxului de calciu prin inhibiția canalelor de calciu, element ce induce reducerea calciului citosolic și relaxarea musculaturii netede.

La revenirea la stadiul de flaciditate peniană, GMPc este hidrolizat în GMP de către PDE 5 (fosfodieteraza tip 5). În corpii cavernoși s-au semnalat și alte tipuri de PDE, fără rol semnificativ în erecție (vezi fig. 47).

Sintetaza ON este o enzimă dependentă de oxigen. La penisul în repaus, în condiții de PO_2 scăzută, această enzimă are activitate redusă. În momentul relaxării vasculare neurogene, pe măsură ce fluxul arterial crește, se mărește și presiunea oxigenului, activând enzima în terminațiile nervoase și în endotelii și propagând impulsul erectil. Situațiile care scad activitatea ON sintetazei produc disfuncție erectilă. Fibrele simpatice care inervează arteriolele și sinusoidale penisului mențin flaciditatea acestuia prin descărcări tonice α_2 -adrenergice, iar inhibiția acestor descărcări contribuie la relaxarea vaselor penisului, deci promovează erecția.

În corpii cavernoși există o multitudine de receptori pentru peptide, amine biogene și prostaglandine care relaxează sau contractă mușchii netezi cavernoși. Astfel, norepinefrina din terminațiile nervoase simpatice, endoteliale și PFG 2α din endoteliiu duc la activarea

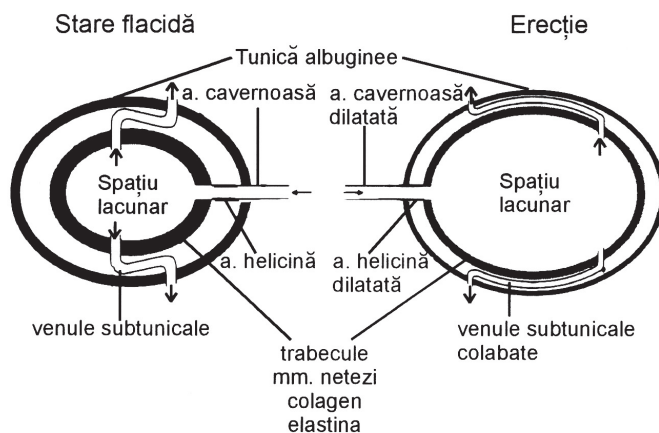


Fig. 45. Mecanismul erecției – comprimarea plexului venos subtunicar cu claustrarea sângelui în interiorul corpurilor cavernoși.

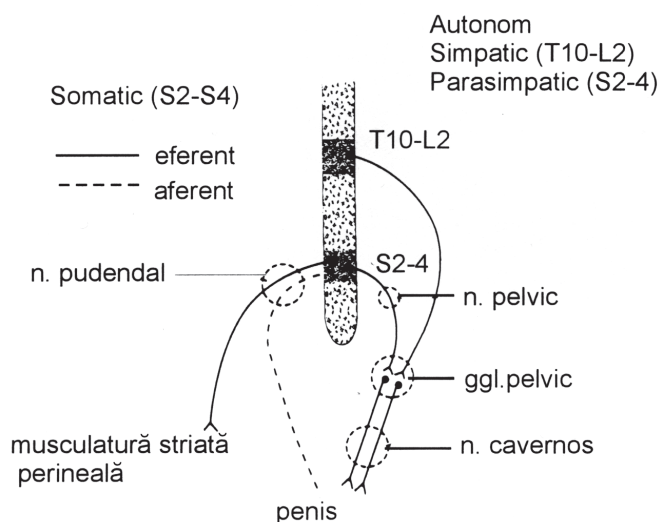


Fig. 46. Inervația somatică și vegetativă a penisului.

receptorilor musculaturii netede, inițiind și controlând o cascadă de reacții ce au drept rezultat creșterea concentrației de calciu intracelular și contracția musculaturii netede.

Erecția se desfășoară în cinci faze:

- faza de latență, imediat după debutul stimulării;
- faza de tumescență;
- faza erecției complete;

- faza erecției rigide, în care rigiditatea penisului e maximă;
- faza de detumescență, asociată cu dispariția stimulului de relaxare și activitate vasoconstrictoare α_2 -adrenergică.

Producerea unei erecții depinde atât de inhibiția returului venos penian cât și de creșterea fluxului sanguin arterial.

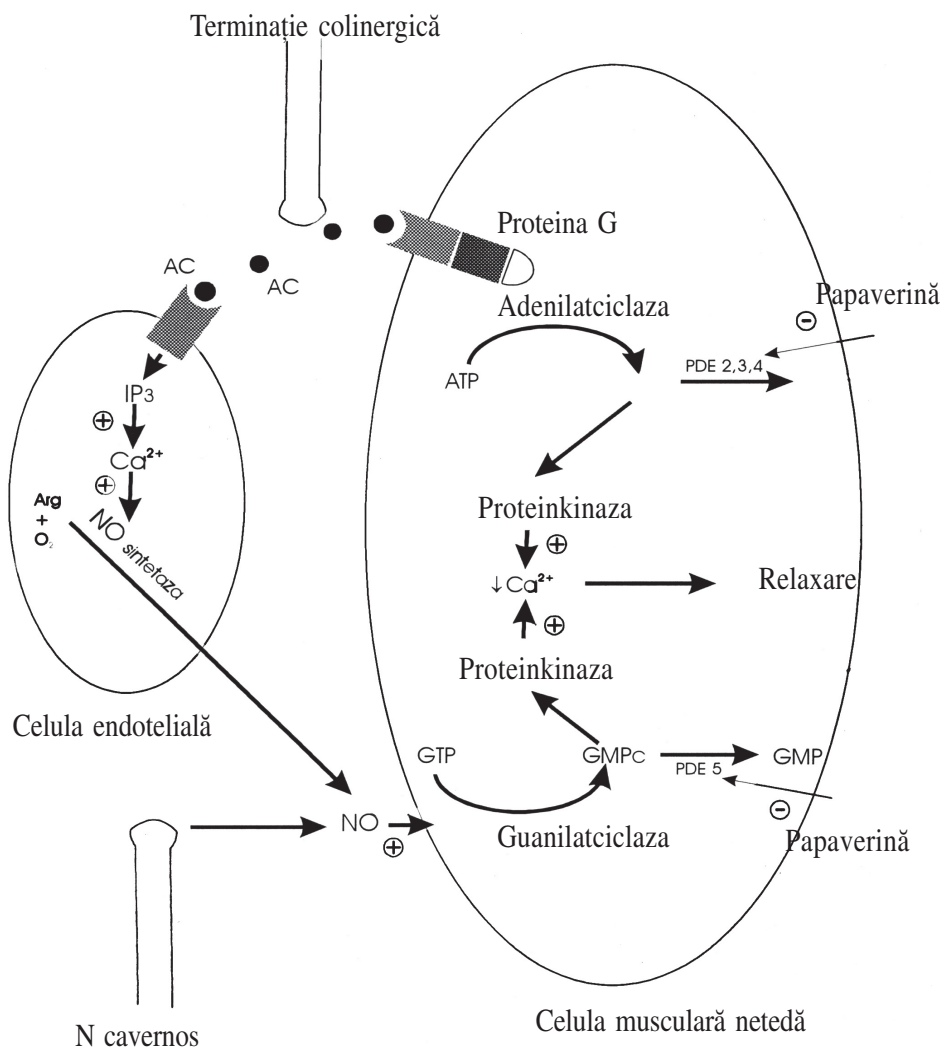


Fig. 47. Mecanismele relaxării fibrei musculare netede în timpul erecției.

Detumescenta este rezultatul eliberării neurotransmițătorilor, inhibiției mesagerilor de ordinul II de către PDE și al descărcărilor simpatice din cursul ejaculării.

Contrația musculaturii netede trabeculare redeschide circulația venoasă, iar sângele sechestrat este expulzat, rezultând flaciditatea peniană.

Flaciditatea peniană este rezultanta jocului următorilor factori:

- activitatea intrinsecă miogenă;
- neurotransmiterea adrenergică;
- factori de contracție derivați din endoteliu (PGF2 α , endotine).

Trebuie menționat, de asemenea, că adenzina și ATP posedă o puternică acțiune relaxantă asupra musculaturii netede via non-ON/GMPc, fiind o componentă importantă de însoțire în inițierea și menținerea erecției.

Erecția în final poate fi definită ca un element pur mecanic, necesar bărbatului în scopul efectuării copulației și facilitării fecundației, erecția însemnând alungirea, îngroșarea, întărirea, ridicarea și curbarea penisului.

Erecția se însoțește de reflexul de ridicare, „de strângere“ a scrotului, testiculele fiind ridicate și apropiate orificiului extern al canalului inghinal, și adesea este acompaniată de apariția la nivelul meatului a unei secreții mucoase, clare, filante și lubrifiante.

Tumescența peniană nocturnă (TPN) apare în timpul somnului cu mișcări oculare rapide și produce, la adult, 2-8 erecții complete pe noapte. Numărul și calitatea erecțiilor nocturne scad cu vârsta, asociate cu declinul somnului cu mișcări oculare rapide.

Funcția sexuală normală depinde de interacțiunea dintre libido și potență.

Fazei de erecție la mascul îi corespunde la sexul feminin lubrifierea vaginului, erecția mamelonară și clitoridiană, contractura musculaturii pelvine.

– *actul sexual propriu-zis* constă în intromisiunea peno-vaginală urmată de mișcările de fricțiune dorită ale formațiunilor senzoriale specifice în vederea intensificării excitației sexuale.

Intromisiunea se poate face în diferite poziții, imaginația în acest domeniu fiind nelimitată. Aceasta corespunde fie necesității, fie curiozității, fie fanteziei, dar indiferent de motivație, prin acceptarea liberă între parteneri, devine un element de coeziune, de implicare și foarte adesea de facilitare a fertilității.

Această fază are semnificația realizării maximei intimități și inducerii plăcerii globale.

Varietatea „jocului sexual“ prin păstrarea libertății individuale și acceptarea regulilor jocului face parte din normalitate.

– *ejacularea sau emisiunea lichidului spermatic:*

Sunt controlate în principal de nervii simpatici și, în condiții adecvate, sunt fenomene separate. Emisia se referă la secreția lichidului seminal în uretra posterioară. Ea este inițiată de stimularea genitală care activează un centru specific (T_{12} - L_2), dar este și sub control voluntar.

Ejacularea, expulzia spermei din uretră, este un răspuns reflex produs de intrarea spermei în uretra bulbară din uretra posterioară și nu necesită participare cerebrală. Ejacularea este produsă de trei până la șapte contracții ale mușchilor planșeului pelvian.

La femeie, ejacularea poate fi estimată subiectiv prin senzația de căldură și spasm pelvin.

– *orgasmul* aduce motivația totală și finală a actului sexual, manifestându-se printr-o eliberare bruscă de sub tensiunea excitației sexuale ajunse la paroxism.

Orgasmul este un moment „extatic“ și este însoțit de variate manifestări: convulsii moderate, oprirea respirației, fixitatea privirii sau închiderea spasmodică a ochilor, zgomote greu clasificabile.

Orgasmul este senzația subiectivă de plăcere inițiată aproximativ în momentul emisiei și continuând pe durata ejaculării. Deși este asociat și intensificat de evenimentele emisiei și ejaculării, este separabil de acestea, iar copiii prepuberi pot avea orgasm fără ejaculare.

Volumul ejaculatului este dependent de androgeni și scade cu vârsta. Reducerea lui importantă este asociată cu o plăcere sexuală diminuată.

Orgasmul poate dura de la câteva secunde până la câteva minute. Joncțiunea dintre orgasm și ejaculare există de la pubertate până

la bătrânețe. Nu există o interdependență strictă între intensitatea erecției, ejaculării și cea a orgasmului.

Orgasmul este un moment de reorientare de la o excitație paroxistică la inhibație. S-a demonstrat că atât ritmul pulsului cât și al respirației scade în minutele următoare.

În mod normal, fazele actului sexual se desfășoară într-o succesiune firească, ele condiționându-se reciproc, cu excepția orgasmului și a ejaculării care frecvent sunt diminuate.

– *detumescenta, faza de rezoluție sau postcoitală*, este momentul prin care se termină un act sexual și în care nu poate avea loc o nouă excitație sexuală. Această fază refractară are o durată mai scurtă sau mai lungă, în funcție de potența individului, de interesul pentru parteneră, dar și de gradul de satisfacție obținută.

Repetarea actului sexual în cursul aceleiași întâlniri – coitus reiteratus – este posibilă, în funcție de vârsta bărbatului, la intervale variind de la câteva minute la câteva ore. Repetarea aduce un plus de satisfacție ambilor parteneri, dar mai ales femeii, unde faza postcoitală are un caracter relativ refractar față de bărbați, unde caracterul refractar este net.

Aprecierea capacității sexuale a individului este foarte nuanțată și variată în ceea ce privește fazele actului sexual. Intervin, pe lângă sexualizarea individului, factori ce depind de vârstă, concepții sociale și etice, bagajul cultural, impregnarea erotică etc.

Mecanismele și specificitatea răspunsului sexual feminin

Fazele răspunsului sexual feminin sunt: dorința, proceptivitatea („arousal“), platoul, orgasmul și rezoluția.

Dorința este o senzație corticală produsă de perceperea stimulilor erotici pe calea simțurilor specifice sau prin imaginație. În timpul proceptivității clitorisul devine erect, labiile mici se congestionează și fluxul sanguin în domul vaginal se triplează; cele două treimi superioare ale vaginului se dilată. Mucoasa vaginală este umezită de un lichid lubrifiant după care treimea inferioară a vaginului se îngroașă și se dilată, realizându-se „platforma orgasmică“. Clitorisul și vaginul au o inervație somatosenzitivă densă, care asigură o responsivitate senzorială intensă. În momentul orgasmului se produc contracții ritmice ale musculaturii vaginului și planșeului pelvin.

Femeile pot avea orgasme multiple fără perioade refractare. Unele femei au orgasm numai după o stimulare vaginală și/sau clitoridiană intensă.

Rolul hormonilor în influențarea comportamentului sexual feminin este controversat. În contrast, estrogenii, progesteronul și androgenii influențează comportamentul sexual la animale. Ca urmare a studiilor pe primare, s-a presupus că androgenii controlează libidoul la ambele sexe. În premenopauză și după menopauză există o scădere variabilă a comportamentului sexual.

Terapia de substituție estrogenică ameliorează dorința sexuală și responsivitatea la femeile cu climax simptomatic; androgenii nu par să crească efectele estrogenilor la femeile cu activitate sexuală redusă după menopauză.

Actul sexual normal este definit de satisfacția ambilor parteneri, de încercarea și dorința fiecăruia în parte de creare a unei comuniuni, cu găsirea și învățarea elementelor ce generează plăcerea maximă. Se poate spune că actul sexual, prin înfinitatea licențelor practicate, ajunge un element de cimentare a cuplului, prin învățare și căutare.

Pentru om, actul sexual este un efort care nu este realizat ca atare în timpul efectuării sale, din cauza dorinței, a emoției pozitive și a voluptății, finalizat printr-o stare de mulțumire, euforie, cu sentimente de împlinire, de reușită, de pasiune. De reținut că atracția și viața sexuală au avut și au un rol determinant în organizarea societății și se alătură celor două elemente majore – unealta și limbajul. Societatea a accentuat dimorfismul sexual – morfologic și biologic – prin diviziunea muncii, prin îmbrăcăminte și accesoriile sale, prin reglementarea conduitei, prin educație, prin cultură etc.; astfel, partenerul sexual devine o „valoare” în cadrul activității sexuale specific umane.

Dragostea reprezintă forma perfectă, cea mai „igienică” și mai utilă din punct de vedere social, a integrării sexualității în personalitatea umană. Ea nu trebuie considerată ca un derivat al sexualității și nici sexualitatea o bază a dragostei, ci ca o componentă a eroticii, a jocului ce definește un cuplu, cu responsabilități biologice și sociale.

Determinismul activității sexuale

Activitatea sexuală este rezultatul unor condiționări multifactoriale, elementele determinante fiind foarte numeroase și variate.

Rolul hormonilor este peremptoriu, ei constituind factori morfogenetici, direcționali și dinamogeni ai sexualizării și ai funcției sexuale.

- Ca factori morfogenetici, hormonilor sexoizi (HS) le revine rolul de a stimula și controla organogeneza structurilor sexuale.

- Ca factori direcționali, HS orientează organogeneza spre structuri sexuale masculine sau feminine și condiționează, încă înainte de naștere, „tipul” de comportament sexual ca mascul sau ca femeie.

- Ca factori dinamogeni, HS sunt cei care declanșează și întrețin motivația sexuală și controlează comportamentul sexual.

- Ca efect, hormonii au specificitate de gen: estrogenii sunt hormoni feminizanți, androgenii masculinizanți.

Sub aspect hormonal, organismele sunt ambigene indiferent de sex, ele produc și hormoni masculinizanți și hormoni feminizanți, dar dobândesc specificitatea sexualizantă prin dominare cantitativă.

Ambiguitatea hormonală este o necesitate în definirea comportamentului sexual: estrogenii îi conferă femeii stimuli ce o impun atenției masculine, iar androgenii sunt cei care o fac să accepte masculul, estrogenii o fac dorită, androgenii dornică. La bărbat androgenii construiesc întreg eșafodajul actului sexual, iar estrogenii nuanțează efectuarea sa.

Teoretic, o femeie impregnată total estrogenic devine un surogat placid al vieții sexuale, iar bărbatul exclusiv intoxicat testosteronic – un animal agresiv neselectiv al împerecherii.

Androgenii sunt necesari pentru normalitatea volumului și conținutului lichidului seminal și au rol important în menținerea libidoului și a frecvenței erecțiilor neerotice (reflexe), inclusiv a TPN. Dihidrotesteronul este responsabil de menținerea activității sintetazei ON în corpii cavernoși. Prin urmare, androgenii condiționează responsivitatea nervoasă și vasculară la stimuli erotici.

Estrogenii creează și întrețin intacte premisele receptării totale de către femeie, morfologic, funcțional, psihic, a actului sexual.

Tulburări ale dinamicii actului sexual

Fiecare fază a procesului de desfășurare a actului sexual poate fi afectată.

Astfel, se descriu:

a) Tulburări de libido – ale motivației sexuale – ale apetitului:

- scăderea libidoului – inapetența sexuală;
- absența libidoului – anorexie sexuală;
- perversitatea libidoului – parorexie sexuală;
- exacerbarea libidoului – hiperorexie sexuală.

Granița între normalitate și patologic este foarte largă, fiecare dintre aceste tulburări putând fi motivată și întâlnită în istoricul natural al individului normal, în conjuncturi fizice sau psihice neprielnice, dar totdeauna cu revenire spontană.

b) Tulburări de erecție:

- erecții incomplete – semierecție;
- erecții abandonatoare – erecții care încetează în timpul coitului, frecvente la tineri, motivate mai ales prin factori stresanți exogeni, sau la vârstnici prin procesul general al degradării erectile motivate organic;
- erecții inoportune: erecții care se produc, în majoritatea cazurilor, în afara posibilității actului sexual, statistic cu valori ridicate la tineri, rezultantă a unor vectori multipli: dorința psihică „perpetuă”, disponibilitatea organică eficientă, factori exogeni de creștere a vascularizației locale (îmbrăcăminte, trepidații, căldură) etc.;
- erecții fugace – de scurtă durată, adesea incomplete, care încetează înainte de a deveni eficiente;
- anerecție – lipsa totală a erecției.

Toate aceste tulburări sunt patologice, prin persistență și prin momentul apariției lor, în cadrul ontogeniei individului.

c) Tulburări ale orgasmului:

- orgasmul întârziat – greu de obținut;
- orgasm absent (anorgasmia).

Fenomene manifeste doar în condiții patologice.

d) Tulburări de ejaculare – sau tulburări ale mecanismului ejaculării și nu ale cantității de lichid ejaculat:

- anejacularea – absența ejaculării;
- hipotonia ejaculării – diminuarea forței de expulzie;
- bradikinezia ejaculatorie – rărirea contracțiilor de expulzie;
- astenia ejaculatorie – hipotonia și hipokinezia ejaculatorie;
- ejaculat precoce.

Ejacularea precoce (prematură) reprezintă tulburarea cu cea mai ridicată frecvență, apărând oricând pe parcursul actului sexual, prin lipsa controlului voluntar al ejaculării, fiziologică sau patologică, dată de inadvertența între dorință și excitație, de depășirea pragului maxim al preludiului, de distanțarea impusă a ritmicității coitale din motive diverse sau de creșterea excitabilității generale sau locale indusă de patologii diverse. Trebuie subliniat că bărbatul poate învăța, controla și educa ejacularea prin „reglarea” – creșterea sau diminuarea conștientă a nivelului excitației sexuale.

Acest deziderat are două aspecte, în funcție de caracterul cuplului, întâmplător sau stabil, de dorința de satisfacere egoistă a partenerului mascul sau de cea generoasă de satisfacere atât a bărbatului cât și a femeii, și este apanajul experienței sexuale a cuplului.

- ejaculat tardiv.

Ejacularea tardivă – sau întârziată, de fapt o „incompetență ejaculatorie” – este adesea cauzată organic prin afectări neurologice cu interferarea controlului neural al ejaculării sau indusă funcțional ca efect secundar al unor medicamente – hipotensoare, tranchilizante – și uneori consecința unor factori psihologici sau tehnici coitale.

Cele două noțiuni pot fi expresia normalului sau a patologicului, în funcție de conjunctura în care se produc.

Tulburările în dinamica actului sexual pot surveni izolat, afectând un element din componența acestuia, sau grupat, afectând

mai multe sau toate fazele sale componente.

Subliniem încă o dată că diferența între fiziologic și patologic a oricărei componente a actului sexual este greu delimitabilă și cuantificabilă.

DISFUNCTIA SEXUALA LA BARBAT

Fiziopatologie

Disfuncția erectilă este definită ca incapacitatea de a iniția, realiza și menține o erecție suficientă pentru a permite penetrarea și realizarea unui act sexual cât de cât satisfăcător.

Având drept reper fiziologia erecției, se poate aprecia că disfuncția erectilă recunoaște o serie de mecanisme fiziopatologice organice, precum cele: vasculare, neurogene, endocrine, factori locali (cavernoși), iatrogene (medicamentoase) și funcționale (psihogene) sau, în cele mai frecvente cazuri, mixte (psihoorganice).

Aceste mecanisme incriminate în disfuncția erectilă sunt arareori independente și singulare, frecvent acționând conjugat, fie ca sumă a unor factori organici multipli, fie ca factori psihoorganici cu predominanța unuia sau altuia.

Disfuncția erectilă psihogenă constituie răspunsul sexual al individului la agresiunile factorilor extrinseci sau intrinseci, precum starea de anxietate, interpretări aberante psihosexuale, insatisfacții de cuplu și/sau maritale, relații conflictuale, nerecunoașterea normalității relaționale sexuale organice și funcționale, puritanismul excesiv, influențe religioso-culturale inadecvate, vulnerabilități prin incompetență, precum sindromul Koro – teama că organele genitale externe se retractă

în interiorul organismului – sau sindromul Dhal – teama de consecințele pierderii lichidului seminal din timpul poluțiilor nocturne – etc. și, nu în ultimul rând, – boli psihice majore: depresia, schizofrenia etc.

Interrelația dintre disfuncția erectilă și depresie este dinamică și interdependentă; răspunsul pozitiv la tratamentul disfuncției erectile asociază o semnificativă ameliorare a depresiei, iar pe de altă parte medicația anti-depresivă induce secundar disfuncția erectilă.

Efectul disfuncției erectile precipită instalarea depresiei, deși aceasta nu este un factor causal propriu-zis al desantului penian, dar reprezintă un „co-factor” semnificativ, expresiv și adesea pitoresc.

Disfuncția erectilă este limitată uneori la activitatea sexuală cu un anumit sau anumiți parteneri – disfuncție erectilă situațională, limitată – alteori este prezentă pe parcursul oricărei activități sexuale, inclusiv al masturbației – disfuncție erectilă generalizată sau totală.

Epidemiologie

Activitatea sexuală la bărbați scade progresiv cu vârsta și se manifestă prin reducerea interesului, dificultăți în producerea erecției și reducerea satisfacției prin sex. Trebuie să ne gândim la persoanele în vârstă ca la niște ființe sexuale și nu trebuie uitat că aspirațiile

sexuale sunt aceleași, indiferent de vârstă, doar posibilitățile sunt diferite.

Declinul activității sexuale este accentuat și antedat în prezența unor boli asociate. Cu vârsta, stimulii erotogeni trebuie să fie mai intenși pentru a putea produce un răspuns, iar frecvența erecțiilor spontane scade; crește durata fazei de latență, umplerea peniană se încetinește, iar erecția maximală e mai puțin fermă.

În mod paradoxal, timpul până la ejaculare poate fi crescut, ceea ce crește calitatea actului sexual în cazul unei erecții satisfăcătoare. La unii bărbați sensibilitatea peniană scade substanțial.

Diagnostic

Anamneza și examenul clinic

Reprezintă baza evaluării disfuncției erectile. Primul obiectiv al medicului este clasificarea problemei ca psihogenă sau organică. Testarea modernă neurohemodinamică a relevat că mulți pacienți au o cauză primară organică cu reacții psihogene secundare. O serie de axiome tradiționale, care au fost folosite pentru a deosebi cauzele organice de cele psihogene, nu mai este considerată utilă:

- Prezența erecțiilor matinale sugerează o disfuncție erectilă psihogenă, iar absența lor orientează spre cauze organice. Pacienții cu impotență neurogenă, endocrină sau venoasă pot avea erecții la trezire. Invers, pacienții cu depresie severă și chiar bărbații tineri cu viață sexuală activă pot să nu aibă erecții matinale.

- Pacienții tineri au disfuncție erectilă psihogenă. Acești pacienți pot avea obstrucții posttraumatice ale arterei rușinoase interne sau anomalii congenitale ale corpilor cavernoși.

- Pacienții care iau sedative, antidepresive, antihipertensive, antianginoase au disfuncție erectilă din această cauză. În studii

populaționale, mai puțin de 25% dintre pacienții care iau aceste medicații au avut disfuncție erectilă.

- Diabetul zaharat indică organicitatea. Mulți diabetici tineri sunt impotenți însă, din cauza depresiei severe asociate.

Anamneza sexuală trebuie să includă o serie de întrebări specifice despre:

- severitatea, durata, progresia și caracteristicile disfuncției erectile;
- activitatea sexuală curentă;
- disponibilitatea partenerului;
- prezența erecțiilor spontane matinale;
- calitatea, durata și utilizarea celor mai bune erecții;
- capacitatea ejaculatorie: variațiile performanței sexuale de la o zi la alta, de la o parteneră la alta;
- calitatea libidoului;
- rigiditatea erecției obținute prin masturbare.

Sunt importante antecedentele privind intervențiile chirurgicale sau iradierea organelor pelvine: prostatectomie sau cistectomie totală, rezecție largă de colon etc.

Prezența diabetului zaharat este, de asemenea, importantă. Pacientul diabetic poate avea impotență organică sau psihogenă (depresie severă). Impotența organică are de obicei o cauză neurogenă la tineri și arterială la vârstnici. Uneori, disfuncția erectilă este primul semn al diabetului zaharat tip II.

Antecedentele anginoase, claudicația, accidentele cerebro-vasculare sau HTA sugerează o cauză arterială a disfuncției erectile.

Reducerea substanțială a interesului și responsivității sexuale sugerează hipogonadismul, primar sau secundar leziunilor hipotalamo-hipofizare. Obezitatea masivă cu insuficiență respiratorie și mai ales cu apnee nocturnă produce disfuncție erectilă care se

ameliorează prin reducerea greutateii corporale.

Anamneza trebuie să obțină date despre consumul de alcool, fumat, medicamente. Nicotina produce disfuncție erectilă prin leziuni vasculare și vasoconstricție. Alcoolismul cronic produce leziuni hepatice, hipogonadism, leziuni neurogene și vasculare (vezi tabelul nr. V).

Examenul clinic poate releva:

- hipogonadismul: testicule mici și de consistență scăzută; păr facial și corporal redus; riduri faciale fine; ginecomastie;
- stigmatul bolilor hepatice și renale cronice;
- leziunile peniene: boala Peyronie.

Examenul clinic trebuie să mai includă:

- examenul prostatei;
- absența sau prezența reflexului bulbo-cavernos;
- palparea pulsului femural;
- examen neurologic: funcționarea sistemului nervos vegetativ se poate testa prin evaluarea hipotensiunii posturale și aprecierea ritmului cardiac după manevra Valsalva.

Explorări paraclinice

1. Teste endocrine

Includ obligatoriu dozarea testosteronului și a testosteronului liber biodisponibil, mai ales când testosteronemia totală este scăzută. Când valorile testosteronului sunt scăzute, sunt necesare dozări de LH și prolactină. Dacă prolactina nu este clar crescută (sub 100 ng/ml), imaginea hipofizară ne atenționează asupra prezenței unei compresii pe tijă; prolactinomul este luat în discuție la valori ale prolactinei ce depășesc această graniță.

Dozarea TSH își arată utilitatea, atât hipotiroidismul cât și hipertiroidismul producând disfuncție erectilă și fiind greu de diagnosticat la vârstnici.

Teste diagnostice speciale

Sunt teste complexe, invazive și scumpe, a căror utilizare a scăzut după introducerea tratamentelor a căror eficacitate nu depinde de etiologia disfuncției erectile.

1. Injecția intracavernoasă diagnostică

Constă în injectarea intracavernoasă a unor substanțe vasodilatatoare, pentru a determina direct capacitatea erectilă. Este utilă și în alte scopuri: bolnavul să învețe procedura în caz că o va repeta singur; în timpul angiografiei și cavernografiei pentru vizualizarea vaselor peniene și pentru ultrasonografia Doppler.

Se utilizează următoarele substanțe, singure sau în combinație: papaverină, fentolamină, alprostadil (prostaglandina E₁). Calitatea erecției obținute permite aprecierea gradului insuficienței vasculare.

Riscurile injecției includ: priapism, hematom, infecție, durere locală și rareori hipotensiune sistemică.

2. Tumescența peniană nocturnă (TPN)

Constă în monitorizarea continuă a diametrului penian pe durata stadiilor somnului și aprecierea vizuală a rigidității erecțiilor. La bărbații sănătoși se obțin erecții în cursul somnului REM la intervale de 90-100 de minute. În mod alternativ, pacientul poate utiliza acasă instrumente care înregistrează automat numărul și calitatea episoadelor erectile pe durata nopții.

Este un test tot mai rar folosit pentru că nu distinge impotența organică de cea psihogenă, iar normalul este greu de definit.

Mecanismele disfuncției erectile organice

Mecanisme	Fiziopatologie	Boli
VASCULARE	– flux arterial insuficient – în HTA – nu atât prin creșterea presiunii, cât prin leziunile arteriale stenotice	- Obstrucții arteriale - Ateroscleroza - HTA - DZ - Traumatisme pelvine/perineale (stenoza focală a a. comune peniene)
Incompetența venoasă	– formare de vv. cu diametru crescut la nivelul drenării venoase a corpilor cavernoși – modificări degenerative ale tunicii albuginee – șunturi dobândite ca urmare a intervențiilor chirurgicale pentru priapism	- Boala Peyronie - Bătăni - DZ
NEUROGENE Leziuni SN central, periferic și SNV	– insuficiența de a iniția impulsuri nervoase și transmise anormală a influxului nervos – supresie la nivel central indusă medicamentos, inclusiv alcool	- Boala Alzheimer - AVC - Tumori, traumatisme cerebrale - Leziuni la coloana vertebrală, sifilis spinal - Traumatisme și intervenții chirurgicale pelvine - Sindrom Shy Drager - Neuropatie diabetică
Inhibiția psihogenă a răspunsului erotic		Depresia
ENDOCRINOLOGICE Deficit de androgeni (insuficiență gonadică primară sau secundară hipotalamo-hipofizară) Inhibiția acțiunii androgenilor Exces de estrogeni Exces de estrogeni Hipo/hipertiroidism (hiper-PRL de corelație, creșterea SHBG cu scăderea testosteronului liber și hipogonadism)	– pierderea libidoului – eliberare inadecvată de NO	- Castrare - Iradere - Chimioterapie - Tumori estrogen-secretae - Medicamente - Hiperprolactinemie - Hiper/hipotiroidism

Mecanismele disfuncției erectile organice

Mecanisme	Fiziopatologie	Boli
MEDICAMENTE Supresie centrală Potențarea activității $\alpha 1$ adrenergice Antiandrogenice Polineuropatie alcoolică Insuficiența vasculară Hormoni	– interceptarea căilor neurotransmițătorilor centrali, incluzând căile serotoninergice, noradrenergice, dopaminergice – hiper-PRL asociată – blocare de receptor androgen și hiper-PRL asociată – afectarea inervației peniene – accelerarea conversiei hepatice androgeni-estrogeni – vasoconstricție, deplețizare venoasă peniană	Anti-HT cu acțiune centrală Antidepresive (triciclice, fenotiazine, butirofenone, MAO, litiu, inhibitori ai recaptării serotonininei), amfetamine Antipsihotice Anticonvulsivante Antiemetizante (metoclopramid) β-blocante Spironolactona, Flutamid, Cimetidina, Ketoconazol Diuretice tiazidice (mecanism necunoscut) Alcoolism cronic Fumat, droguri Estrogeni, progesteron, LHRH agonist, inhibitori 5α reductaza
BOLI SISTEMICE VÂRSTA Neuropatie, dar și afectarea vaselor mici, afectarea celulelor endoteliale Scăderea libidoului Scăderea concentrației de testosteron Insuficiența vasculară Neuropatia autonomă și somatică Medicamente Anxietate, depresie, insuficiență arterială	– deficit de neurotransmițători, disfuncții neurogene și vasculare	DZ Insuficiența renală cronică Angină, IM acut, IC globală

Mecanismele disfuncției erectile organice

Mecanisme	Fiziopatologie	Boli
LOCALE Fibroză, placă fibroasă, incurbare peniană, cu constricția penisului în timpul erecției	– modificări în compoziția collagenului de la nivelul tunicii albuginee, rezultând fibroza (sunt implicați factori genetici HLAB7, HLA B27) – autoimunitatea – TGF β (producerea fibrozei) – traumatisme peniene acute sau repetitive, rezultând „delaminarea” tunicii albuginee	Boala Peyronie
Insuficiență cavernoasă		DZ Vârșnici

3. Ultrasonografia Doppler

Distinge leziunile arteriale de cele venoase, dar nu deosebește cauzele organice de cele psihogene.

O serie de teste este rezervată centrelor specializate în chirurgie peniană sau situațiilor speciale (bărbați tineri sau după traumatisme): arteriografia, cavernosografia, electromiografia. Cavernosografia este indicată la bărbații tineri cu insuficiență venoasă congenitală sau posttraumatică, iar arteriografia pelvină la bărbații cu insuficiență arterială posttraumatică (fig. 48).

Tratamentul

Tratamentul disfuncției erectile trebuie să urmeze unei discuții amănunțite despre beneficii și riscuri între medic și pacient sau cuplu și este rezultanta unui bilanț al tulburărilor organice, funcționale, conjuncturale etc., alegerea terapiei având drept suport cauza insuficienței erectile și sintagma „nu orice noapte vindecă disfuncția erectilă, ci numai noaptea polară” – timp, ambianță, disponibilitate partenerială, eficientizare medicamentoasă etc.

A. Terapia orală

Tratamentul medicamentos își are preponderența sa prin tradiție, acceptare mentală, ușurința de administrare și, psihologic, prin senzația lipsei de gravitate și speranță de vindecare rapidă.

1. Tratamentul cu Sildenafil

Sildenafilul este un inhibitor puternic și selectiv al fosfodiesterazei de tip 5 (PDE 5), enzima care inactivează GMPc la nivelul corpurilor cavernoși; în consecință, inhibiția PDE 5 determină o creștere marcată a GPMc la nivelul corpurilor cavernoși, rezultând o creștere a relaxării musculaturii netede a

acestora și o erecție mai eficientă. Sildenafilul nu are drept efect erecția peniană în absența stimulării sexuale (când concentrația NO și GPMc e diminuată) și are un efect scăzut asupra libidoului – probabil doar reactiv la administrarea tratamentului.

Efectele adverse ale sildenafilului pot apărea la doze între 25-100 mg, sunt direct proporționale cu doza și se autolimitează în timp. Constau în: cefalee, flushing, dispepsie, congestie nazală, tulburări de vedere (tulburări ce se datorează probabil PDE 6 de la nivel retinian, fapt ce impune un consult oftalmologic ce precedă terapia).

Statusul cardiovascular trebuie atent evaluat înaintea începerii tratamentului cu sildenafil, deoarece asocierea nitratilor sau donatorilor de oxid de azot (nitrit de amil, nitroprusiat, molsidomin) duce la hipotensiune arterială severă (hipotensiune arterială care ea însăși este o contraindicație), de aceea terapia cu nitriți exclude asocierea cu sildenafil.

Alte contraindicații sunt reprezentate de: antecedente recente de accident vascular cerebral, infarct miocardic, insuficiență hepatică severă (calea predominantă de eliminare).

Doza recomandată de sildenafil este de 50 mg, administrată cu o oră înainte de preconizata activitatea sexuală – doză nerepetabilă pe parcursul aceleiași zile. În funcție de eficiență și de efectele adverse, doza poate fi cuprinsă între 25-100 mg.

2. Androgenii

Terapia cu androgeni își are motivația la cazurile care asociază hipogonadism, în special la tineri care, prin substituție, își desăvârșesc sexualitatea secundară, restabilind și funcția erectilă.

La bărbații cu disfuncție erectilă, dar cu funcție orhitică normală, suplimentarea

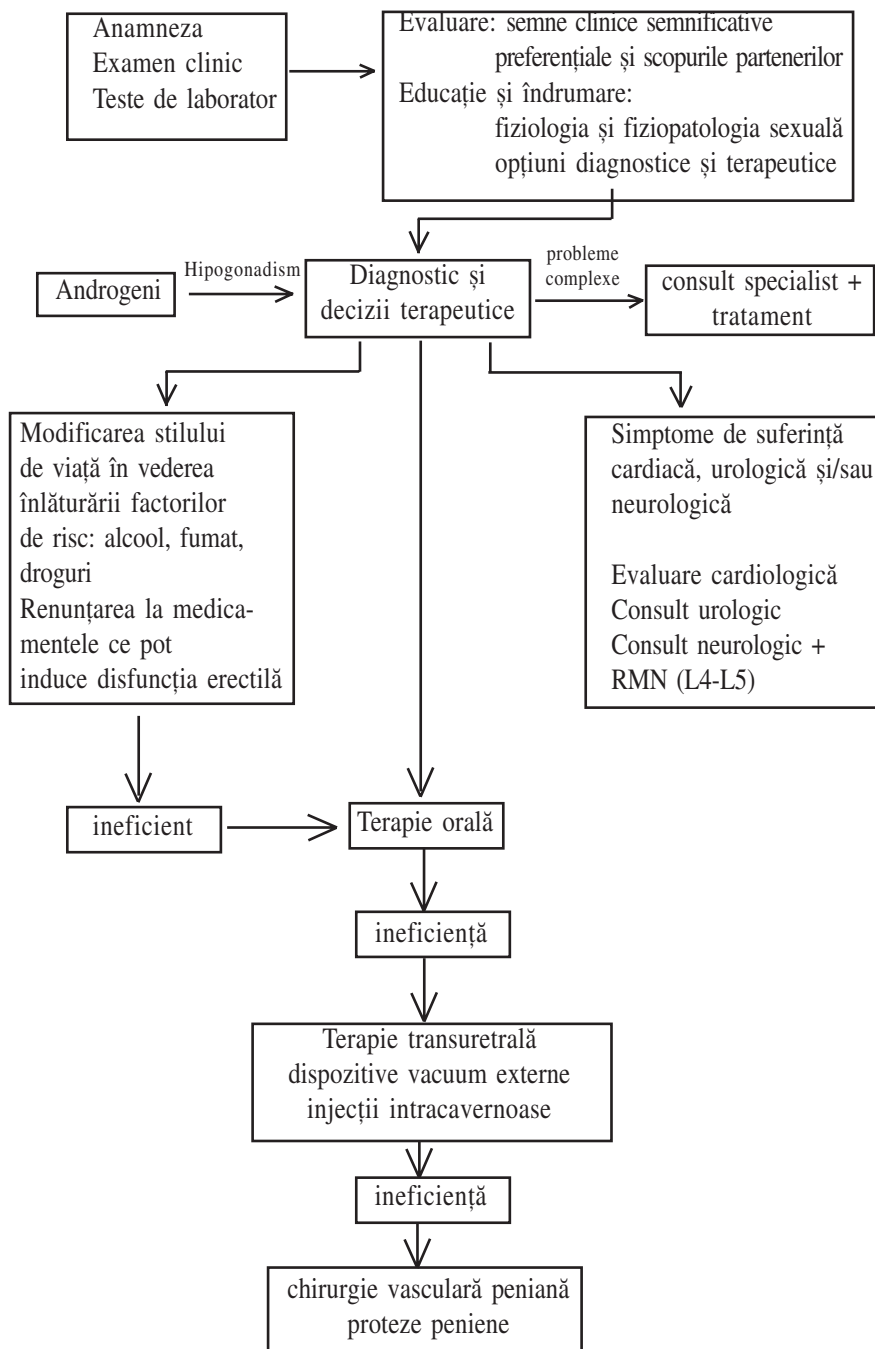


Fig. 48. Evaluarea și tratamentul bărbaților cu disfuncție erectilă.

exogenă cu androgeni activează comportamentul sexual, în special libidoul și disponibilitatea, fără a crește însă capacitatea erectilă.

La vârstnici, prin coexistența patologiei vasculare și/sau a celei prostatice (hipertrofie, cancer), terapia androgenică este contraindicată sau folosită sub un control riguros metabolic (lipidograma) sau antigenic – PSA (prostatic specific antigen).

Preparatele cu hepatotoxicitate redusă și cu eficiență crescută sunt cele injectabile sau cele transdermice.

3. Alte medicamente eventual utilizabile

– Bromocriptina – doar în eventualitatea hiperprolactinemiei;

– Clomifen și agoniști GnRH cu administrare pulsatilă – medicație hormonală inefficientă;

– Yohimbina (blocant α_2 -adrenergic), fentolamina, apomorfina (emetizant potent ce acționează asupra receptorilor centrali dopaminergici), trazodona (sedativ și antidepressiv – antagonist serotoninergic și inhibitor al recaptării serotoninei, precum și cu acțiune α adrenergică) – terapie episodică, având rezultate incerte, eventual induse psihogen.

B. Farmacoterapia intracavernoasă

Disfuncția erectilă poate fi tratată eficient, în majoritatea cazurilor, prin autoadministrare intracavernoasă de substanțe vasodilatatoare. Se utilizează în principal alprostadilul – eficient și rapid metabolizat, care nu afectează funcția hepatică.

Răspunsul erectil este corelat cu densitatea receptorilor pentru PGE1 la nivelul corpilor cavernoși.

Terapia intracavernoasă mai utilizează papaverina, inhibitor nespecific al DPE, crescând AMPc și GMPc la nivelul țesutului

erectil, eficientă mai ales în disfuncția erectilă neurogenă și psihogenă și mai puțin în cea vasculogenă. Doza uzuală se situează între 15-60 mg și adesea poate fi combinată singular sau multiplu cu fentolamina, VIP, alprostadil.

Efectele adverse sunt rare și pot fi prevenite: priapismul (necesită ajustarea dozelor), fibroza (prevenită prin comprese la locul injectării).

Contraindicațiile farmacoterapiei intracavernoase includ: anemia cu celule falciforme, bolile vasculare severe, schizofrenia și alte psihoze majore.

Dozele eficiente și ritmicitatea se individualizează prin tatonare și supraveghere medicală. O erecție ce depășește ca durată necesitatea este anulată prin ingestia orală a 30 mg de pseudoefedrină.

C. Terapia transuretrală

Folosirea alprostadilului – derivat de PGE1, este indicată în disfuncția erectilă de cauză în special organică, doza eficientă fiind de 500 μ g, putând fi ajustată în funcție de răspunsul erectil – micșorată sau majorată între 250-1.000 μ g.

Avantajele terapiei transuretrale decurg din aplicarea locală, fapt ce reduce efectele sistemice la minimum, și din raritatea interacțiunilor medicamentoase, iar dezavantajele constau, eventual, în durerea peniană și eficiența limitată.

D. Producerea tumescenței peniene prin vacuum extern

Se folosește o serie de instrumente care, prin aplicarea vacuumului, cresc fluxul sanguin în penis, iar atunci când se obține erecția se aplică o bandă constrictivă la baza penisului.

Deși absența spontaneității sau naturaleții erecției poate produce inhibiție sau evitarea

metodei, în unele cazuri, cum ar fi pacienții cu leziuni ale măduvei spinării sau cei după intervenții chirurgicale majore pelvine, este unul dintre mijloacele frecvent utilizate.

E. Chirurgia vasculară peniană

Este o chirurgie specializată, ce are drept scop creșterea debitului sanguin în corpii cavernoși; are indicații limitate – în special bărbații tineri cu deficit erectil congenital sau traumatic.

F. Protezele peniene

În momentul în care tratamentul medical oral și/sau local se dovedește inefficient se apelează la protezarea peniană cu instrumente care se implantează în corpii cavernoși și conferă rigiditatea funcțională a penisului, rigiditate permanentă (prin bare de silicon semirigide) sau comandată de necesitate (variante gonflabilă).

Sunt tratamente de rezervă, eroice, deoarece sunt costisitoare, invazive, grevate de complicații frecvente și, cel mai important, realizează o parodie erectilă, sesizată și receptată ca atare de către individ, care cere din partea partenerii multă înțelegere.

G. Terapia sexuală

În prezent, rolul terapiei sexuale tinde să fie mai limitat (sau delimitat) de clarificările patogenice și de introducerea unor terapii farmacologice eficiente. Depresia poate afecta performanța sexuală, iar bărbații își pierd încrederea în abilitățile lor sexuale, ceea ce creează anxietate și contribuie la izolarea sexuală.

Tehnicile de terapie sexuală permit ameliorarea atitudinilor și a capacității sexuale în ambele forme de disfuncție erectilă (organică și psihogenă). Modificările comportamentale includ: eliminarea expunerii la nicotină,

alegerea adecvată a momentului și condițiilor desfășurării actului sexual, încurajarea intimității, plăcerii mutuale, experimentării și comunicării.

Se consideră că tehnicile sexuale produc o anumită ameliorare a erecției, însă rareori suficientă pentru un act sexual complet.

Disfuncția erectilă psihogenă, în special la tineri, are o motivație multiplă, fiind consecința unei informații deficitare asupra procesului de sexualitate, a parametrilor morfologici și funcționali normali, a înțelegerii eronate a sexologiei și performanțelor sale, a sfaturilor binevoitoare, dar neprofesionale ale laicilor sau chiar ale personalului medical etc.

Clarificarea acestor aspecte este benefică în evoluția sexuală a individului și/sau a cuplului.

Comunicarea între parteneri și apelarea reciprocă la tot ce poate fi benefic conviețuirii sexuale, dublate de sentimente reciproce face ca butada „nu există bărbat impotent, ci femeie inabilă și nu există femeie frigidă, ci bărbat inabil” să devină o realitate ce poate rezolva multe probleme și să redea încrederea în frumusețea vieții.

H. Terapia bolii Peyronie

Se utilizează tratamentul medical oral cu:

- vitamina E – antioxidant ce previne fibroza;
- aminobenzoat de K – limitează sinteza collagenului de către fibroblaști;
- colchicina – crește activitatea collagenazei;
- tamoxifen – reglează producția de TGF β .

Terapia injectabilă se poate face cu:

- collagenază sau hialuronidază – reduce formarea collagenului;
- verapamil – blocant al canalelor de calciu și, consecutiv, al depunerii de collagen.

Tratamentul chirurgical este paliativ, cu scop reconstructiv și rectilinizare peniană.

*

Opțiunile terapeutice pentru disfuncția erectilă au avut o evoluție ascendentă, de la terapia psihosexuală și proteze peniene la revascularizație, dispozitive cu producerea tumescenței prin vacuum extern, terapie injectabilă intracavernoasă, până la terapia

transuretrală și orală – cea mai recentă opțiune fiind utilizarea sildenafilului, opțiune ce pare a fi de fapt inițierea unor noi căi terapeutice eficiente și lipsite de nocivitate.

Rezumând, putem afirma coexistența unei terapii de primă linie – reprezentată de terapia psihosexuală și cea cu sildenafil – cu o „second line“ ilustrată de terapia transuretrală cu alprostadil, terapia intracavernoasă în diverse combinații, vacuum extern, protezare chirurgicală, revascularizare etc.

DISFUNCȚIA SEXUALĂ LA FEMEI

Tipurile de disfuncție sexuală la femei sunt parțial diferite de cele ale bărbaților, datorită diferențelor anatomice, fiziologice și psihologice dintre sexe.

Totuși, temele de bază sunt similare datorită analogiei elementelor anatomice și răspunsurilor fiziologice la stimulii sexuali.

Epidemiologie

Prevalența disfuncțiilor sexuale crește cu vârsta. La femeile în perioada reproductivă principalele disfuncții sexuale sunt libidoul scăzut (18%), proceptivitate redusă (25%), dificultăți orgasmice (36%), dispareunie (8%).

Tipurile de disfuncție sexuală la femei sunt:

- Tulburări ale dorinței sexuale, fenomen greu definibil, dar manifest prin absența preocupărilor sexuale, indiferență și evitarea pe cât posibil a demarării și finalizării unui act sexual. Această deficiență de excitație sexuală se manifestă practic prin lipsa sau insuficiența lubrifierii vaginale, fapt ce îngreunează penetrarea și transformă, în eventualitatea unui act sexual, plăcerea în durere;

- Reducerea proceptivității – alterarea libidoului afectează sau nu demarează proceptivitatea – nu apar erecția clitoridiană, congestia labială și vaginală, dilatația introitului și a treimii externe vaginale, rectilizarea axului vagino-uretral etc.

- Tulburări orgasmice

- anorgasmia – se traduce prin dificultatea sau incapacitatea obținerii orgasmului în urma unor stimulări și manevre sexuale corespunzătoare; absența finalității sexuale angrenează un întreg sistem de evitare a practicilor coitale, fiind consecința și totodată cauza unei stări anxioase progresive;
- orgasmul prematur (corespondentul ejaculării precoce masculine) se manifestă rar, în general este ignorat sau perceput ca o normalitate, femeia putând să continue stimularea sexuală cu obținerea unor orgasme succesive, orgasmele repetate sau subintrante fiind țelul multor parteneri;

- Dispareunia – durerea în timpul actului sexual – este cauzată fie de factori organici – endometrioze, inflamații, hiposexualizare –, fie de factori emoționali și se manifestă sau prin absența „ploii vaginale“, absența lubrifierii, sau prin durerea intrinsecă dată de infecții, reacții alergice, microleziuni etc.

- Vaginismul – se manifestă prin contracția reflexă și involuntară a musculaturii pelvine care manșonează treimea externă a vaginului, făcând imposibilă penetrarea când se întâmplă la începutul actului sexual sau putând împiedica excursia și retracția peniană – penis captivus – când fenomenul se instalează pe

parcursul derulării actului sexual. Vaginismul este cel mai frecvent motivat de cauze psihologice – teama de penetrare, mai rar de cauze organice, în antecedentele acestor femei găsindu-se fie experiențe sexuale traumatizante, fie abuzuri sexuale și, nu în ultimul rând, avorturi multiple.

Vaginismul poate fi cauză sau efect al dispareuniei.

Trebuie menționat că atât vaginismul cât și dispareunia pot induce în timp disfuncția erectilă a partenerului.

Un procent important al femeilor cu disfuncție sexuală are, în afara experiențelor sexuale traumatizante, o educație sexuală improprie, dominată de puritanism și religiozitate prost înțeleasă, ori este dominat socio-psiho-material de către partener sau anturajul acestuia.

La femeile cu cicluri menstruale regulate, sexualitatea nu pare legată de concentrațiile hormonilor sexuali, iar administrarea androgenilor sau estrogenilor are un efect modest asupra sexualității. Totuși, unele studii care au evaluat efectele deficitului de androgeni (chirurgie, chimioterapie) au relevat absența libidoului și a responsivității sexuale, sugerând că terapia cu androgeni este utilă în astfel de situații. Bolile hipotalamo-hipofizare sunt asociate cu absența libidoului și a funcției sexuale.

Factorii locali joacă un rol important în sexualitatea feminină. De exemplu, femeile cărora li s-a efectuat epiziotomie mediană au mai multe disfuncții sexuale. În aceeași situație sunt femeile care au suferit intervenții chirurgicale pelvine, cele cu prolaps genital.

O varietate de boli ginecologice produce dispareunie, incluzând: vaginitele, infecțiile pelviene, endometrioza, atrofia urogenitală de postmenopauză.

Impactul diferitelor boli asupra sexualității feminine este greu de evaluat și din cauza prevalenței crescute a disfuncțiilor sexuale la femeile sănătoase.

Diabetul zaharat la femei produce mult mai puține consecințe sexuale decât la bărbați.

Alcoolismul cronic este asociat cu o reducere a satisfacției sexuale, iar ingestia acută de etanol inhibă răspunsul orgasmic.

Diagnostic

Anamneza trebuie să releve durata și progresia disfuncției sexuale, ca și așteptările pacientei referitoare la activitatea și satisfacția sa sexuală. De asemenea, trebuie să includă detalii despre bolile asociate, medicamente, intervenții chirurgicale, fondul psihiatric.

Examenul ginecologic este important și datorită faptului că o disfuncție sexuală poate releva o boală organică severă.

Investigațiile endocrine nu sunt utile la femeile cu cicluri menstruale regulate, iar după menopauză toate femeile sunt hipostenogenice.

Investigațiile hormonale sunt utile eventual în perimenopauză, când ciclurile sunt aritmice.

Dacă se are în vedere administrarea de androgeni la femeile cu insuficiență ovariană, primară sau secundară, măsurarea testosteronului este utilă.

Tratament

Tratamentul disfuncției sexuale la femei necesită evaluarea cuplului și terapie pentru ambii parteneri.

Educarea cuplului și stabilirea comunicării între parteneri sunt de mare ajutor.

Transformarea actului sexual într-o căutare reciprocă a plăcerii, prin cunoașterea și învățarea mijloacelor și ambianței și uitarea

conveniențelor induse artificial constituie o terapie eficientă și de durată.

Identificarea și tratarea problemelor organice sunt importante.

Scăderea libidoului și atrofia genitală după menopauză trebuie tratate cu estrogeni și progesteron.

Menținerea trofică a tronsonului genital și a tonusului psihosocial prin terapia substitutivă estrogenică, dublată de înțelegerea posibilităților partenerului și întraajutorarea afectivă între ei, face ca „vita sexualis“ a cuplului să se deruleze, ca durată, pe o perioadă prelungită semnificativ.

Impetuozitatea și dorința imperioasă a vârstei tinere vor fi înlocuite în timp de generozitatea și înțelegerea partenerilor privind calitatea actului sexual.

Terapia sexuală contribuie într-o oarecare măsură la ameliorarea satisfacției sexuale la femeile inhibate, dar rezultatele nu sunt spectaculoase.

La femeile fără orgasm cele mai bune rezultate se obțin în ce privește orgasmul clitoridian (prin educație și masturbare), dar și în cel coital direcționat clitoridian prin preambul, poziție, participarea partenerului.

De menționat, în cazul vaginismului, încercarea de relaxare a musculaturii vaginale prin introducerea unor dispozitive dilatatoare cu diametrul crescând progresiv, în funcție de tolerabilitate, durata unei ședințe fiind de 10-15 minute.

Tulburări ale dinamicii sexuale în endocrinopatii (scurtă enumerare)

Rolul steroizilor în sexualizare aduce în prim-planul preocupărilor – organele endocrine care îi produc: gonadele și reticula corticosuprarenală.

Patologia gonadelor

Insuficiențele gonadale, cu cât sunt mai intense și mai precoce, cu atât deteriorează mai grav dinamica sexuală:

- agonadismele precoce, de tipul gonadelor dispărute, sindromului Turner, gonadele areceptive sau al altor disge-nezii gonadale grave, abolesc procesul hormonal de sexualizare și, o dată cu el, motivația sexuală și întreg complexul activității sexuale;
- hipogonadismele primitive de tipul sindromului Klinefelter, ovarelor paupere, disge-neziilor monogonadale sau secundare, hipogonadotrope (nanism hipofizar, adenom cromofob) determină pubertăți întârziate și sexualizări incomplete cu libido scăzut, erecții rare și incomplete, orgasm întârziat sau absent, hipotonie și bradikinezie ejaculatorie;
- tulburări de dinamică asemănătoare au loc și în cazul hipogonadismelor survenite tardiv, după pubertate, în plină perioadă adultă; agonadismele tardive (de exemplu cele survenite după castrare) determină tulburări de dinamică sexuală care se agravează progresiv și rapid;
- tulburări de dinamică sexuală complicate și cu malformații ale organelor copulatorii survin în hermafroditismul adevărat sau în pseudohermafroditismele din disge-neziile gonadale; au ca particularitate prezența libidoului și, în majoritatea cazurilor, comportament sexual de tip feminin, dar cu ineficiență acuplatorie, din cauza intersexualității organelor genitale externe;
- o formă extremă a tulburărilor activității sexuale o reprezintă transsexualismul; în acest caz există un antagonism flagrant

între sexul somatic și cel comportamental; motivația sexuală există, dar obiectul libidoului este izosexual și nu heterosexual, așa cum ar fi normal; este, de fapt, o pseudohomosexualitate, consecința unei desincronizări între sexualitatea somatică și cea comportamentală; aparatul copulator fiind inexistent pentru o coabitare heterosexuală, iar practicile homosexuale repudiate, activitatea sexuală este deliberat suspendată;

- tulburările de dinamică sexuală cu libido scăzut sau absent, cu ritm acuplatoriu rarit, erecții incomplete sau abandonatoare, orgasm întârziat și dificil și ejaculat astenic sunt prezente cu asocieri de simptome și patogenii diverse, în numeroase boli endocrine.

Bolile endocrine respective, deși diverse, au un mecanism comun al tulburărilor de dinamică sexuală: dereglarea sistemului de funcționalitate gonadală. La acesta se asociază însă și alte elemente patogenice, mai mult sau mai puțin specifice bolii respective.

Astfel:

- în bolile hipotalamice (sindromul adiposo-genital, sindromul Kallman de Morsier, sindromul Morgagni Morel), hipotalamo-hipofizare sau hipofizare (acromegalia, gigantismul, adenomul cromofob, prolactinomul etc.), elementul patogenetic determinant este dereglarea secreției gonadotropilor hipofizari; unele dintre aceste boli determină și tulburări ale sexualității somatice; de exemplu, în nanismul hipofizar pubertatea este întârziată și numai schițată, penisul și testiculele rămânând foarte mici; la fel, în

gigantismul hipofizar, pubertatea este întârziată, prolactinomul asociază galactoreea tulburării gonadelor; sindromul de Morsier asociază anosmia; sindromul Morgagni asociază hiperostoza frontală etc.;

- insuficiența suprarenală cronică – boala Addison – produce tulburări de dinamică sexuală și prin astenia profundă fizică și psihică, precum și prin hiposterolismul accentuat;
- insuficiența tiroidiană prin bradipsihie, hipotonie vegetativă și tulburări metabolice;
- insuficiența panhipofizară a adultului, prin asocierea tulburărilor de insuficiență suprarenală cu cele de insuficiență tiroidiană;
- sindroamele suprarenogenitale heterosexuale, pe lângă intersexualitatea somatică pe care o produc, slăbesc în general libidoul și viața sexuală;
- bolile metabolice cu implicație endocrină, obezitatea și diabetul, produc, de asemenea, tulburări de dinamică sexuală; în obezitate, în special în obeziți mari, tulburările de dinamică sexuală – scăderea libidoului și a tonusului erectil, ejacularea tardivă și rărirea raporturilor sexuale – apar târziu și se intensifică lent; în diabetul zaharat la bărbat tulburările de dinamică sexuală apar uneori foarte precoce și debutează prin tulburări de erecție, apoi treptat scade libidoul, acuplările se răresc, ejaculările devin dificile și hipotone, orgasmul se abolește; la femeie consecințele sunt prezente, dar de intensitate atenuată, manifestate prin scăderea excitabilității sexuale din

cauza degenerescentei nervilor de la nivel clitoridian;

- în virilismul pilar – afecțiune endocrină frecventă a femeii adulte – apar tulburări de dinamică sexuală paradoxale: uneori scăderea interesului sexual și lipsa orgasmului, alteori libido intensificat, orgasm repetat în cursul aceleiași acuplări.

Exacerbări ale libidoului cu tendința de a deveni preocupare obsedantă se consemnează și în hiperestrogenism. Este însoțit de orgasm repetat în cursul aceleiași acuplări sau, din contră, de absența orgasmului, în care caz se produce o falsă frigiditate.

Apariția precoce a libidoului și a întregului complex de fenomene care caracteri-

zează dinamica sexuală și comportamentul sexual se produce în pubertatea precoce adevărată și, de asemenea, în pseudopubertățile izosexuale (corticosuprarenale sau gonadale).

Tulburările de dinamică apar în contextul unor sexualizări somatice precoce și se deosebesc printr-un element esențial: în cazul pubertății precoce adevărate, la băiat, orgasmul este însoțit de ejaculat, dar acesta lipsește în cazul pseudopubertăților precoce.

În hipertiroidism, hiperexcitabilitatea corticală, hipertonia vegetativă, hiperkinezia și intensificarea arderilor viciază dinamica sexuală, uneori diminuând-o, alteori modificând componente ale dinamicii actului sexual: libidoul crescut, acuplări frecvente, dar erecții progresiv hipotone și ejaculări rapide.

MODIFICĂRI ALE ȘEII TURCEȘTI ÎN ENDOCRINOPATII

Tulburările hipofizare sau cele în care este implicată hipofiza, prin frecvența lor în patologia endocrină – și nu numai în cea endocrină –, fac deseori necesară investigarea hipofizei.

Cea mai utilizată explorare orientativă în acest sens este radiografia șeii turcești de profil, radiografia „convențională”, șaua turcească fiind conținătorul structurilor ce alcătuiesc hipofiza. Modificările aspectului și dimensiunilor sale informează rapid asupra unor agresiuni survenite din partea structurilor din afara sau dinăuntrul său.

Anatomia șeii turcești

Șaua turcească sau fosa hipofizară este o excavație a osului sfenoid, situată central, în care este găzduită hipofiza.

Golită de conținutul său moale, pe craniul preparat, privită de sus în jos, ea apare ca o suprafață concavă, deschisă larg în partea sa superioară și pe laturi (fig. 49). Peretele anterior al cavității este dăltuit în masivul sfenoidal. Planul orizontal al sfenoidului este delimitat de peretele antero-vertical al șeii printr-o mamelonare puternică – tuberculul șeii –, precedată de un șanț săpat în os de

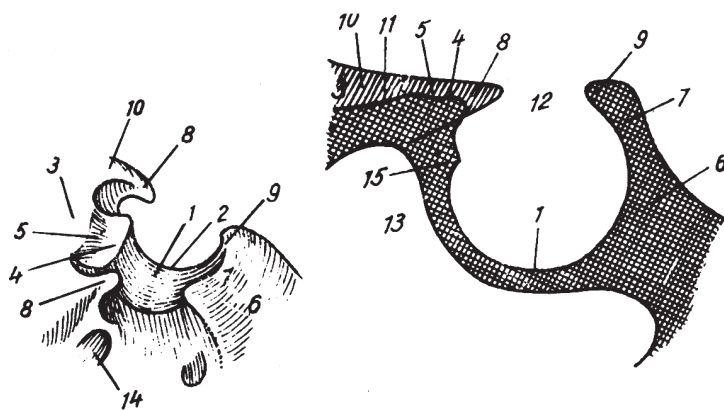


Fig. 49. Loja hipofizară: 1 – fundul șeii; 2 – rebordul lateral; 3 – osul sfenoid; 4 – tuberculul șeii; 5 – șanțul chiasmatic; 6 – triunghiul bazilar; 7 – lama patulateră; 8 – apofiza clinoidă anterioară; 9 – apofiza clinoidă posterioară; 10 – aripioara sfenoidului; 11 – planum; 12 – intrândul șeii; 13 – sinusul sfenoidal; 14 – sinusul cavernos; 15 – apofiza clinoidă mijlocie.

chiasma nervilor optici – șanțul chiasmatic. Peretele sau versantul anterior se continuă cu o mică suprafață orizontală – fundul șeii – căreia îi urmează, orientat vertical, peretele sau versantul posterior. El este săpat în masivul trunchiului bazilar și prelungit în sus cu o lamelă de os spongios – lama patulateră –, ale cărei unghiuri externe ale marginii superioare sunt terminate prin mici aripioare, apofizele clinoide posterioare. Lateral, cavitatea este delimitată de reborduri osoase ușor reliefate. Pereții cavității sunt netezi, dar pe versantul anterior poate exista uneori o mame-lonare, în general discretă – apofiza clinoidă mijlocie.

Anterior și superior cavității, de ambele părți, se prelungesc către mijlocul său aripioarele sfenoidale; sunt situate în afara cavității, la cca 2 cm distanță una de alta, depășind lățimea șeii: sunt „apofizele clinoide anterioare“. Așadar, pe craniul preparat, șaua nu are nici pereți laterali, nici plafon. În realitate însă, fosa hipofizară este o cavitate închisă. Obstruarea cavității se face de către *dura mater* care, la nivelul șeii, se desface în două foițe: parietală și viscerală (fig. 50). Foița parietală acoperă ca o copertină fibroasă intrândul șeii și fețele ei laterale; foița viscerală conturează pereții osoși ai șeii. Hipofiza este astfel înmă-nșonată între foițele *durei mater* și încarcerată în șa care, prin *dura mater*, devine un sac membranos complet închis; singura comunicare cu exteriorul se face printr-un inel deschis în *dura mater*, care formează „cortul selar“. Prin acest inel trec tija hipofizară cu vasele care o însoțesc și tot aici se insinuează arahnoida ca un gulerăș.

Din spațiul pe care i-l oferă cavitatea șeii, hipofiza nu ocupă decât aproximativ 2/3, restul fiind umplut cu țesut lax de susținere, fapt ce permite existența unor formațiuni

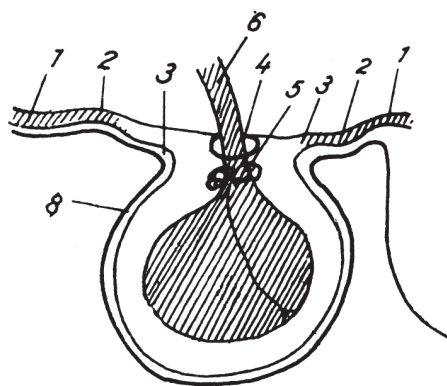


Fig. 50. *Dura mater* hipofizară: 1 – *dura mater*; 2 – foița parietală; 3 – foița viscerală; 4 – inelul de comunicare; 5 – arahnoida; 6 – tija hipofizară; 7 – hipofiza; 8 – pereții osoși ai șeii.

tumorale sub 1 cm diametru fără a compresa structurile osoase ale șeii și a da modificări radiografice.

Rapoartele anatomice de vecinătate ale complexului hipofizo-selar sunt: anterior și superior cu chiasma nervilor optici; lateral cu bandelele optice, sinusul cavernos și artera carotidă internă; antero-inferior cu sinusul sfenoid (fig. 50).

Radiografia convențională a șeii turcești este radiografia de profil a unei cavități care are o sumă de elemente: versant anterior și posterior, margine laterală dreaptă și stângă etc.

Prin poziționarea corectă a capului, radiografia de profil a șeii proiectează prin însu-mare într-un singur plan, pe același ax, suprapuse perfect, elementele versantului drept cu cele ale versantului stâng.

În aceste condiții, loja hipofizei apare sub forma unei cavități în general inelară, mărginită de elemente osoase complexe (fig. 51):

- versantul anterior al șeii – un perete curb vertical – este delimitat antero-posterior de o mamelonare osoasă puternică – „tuberculul șeii“ – de porțiunea orizontală

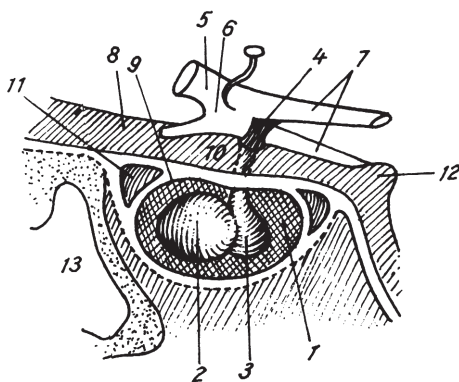


Fig. 51. Rapoartele anatomice ale hipofizei:

- 1 – cavitatea stelară; 2 – lobul anterior al hipofizei; 3 – lobul posterior al hipofizei;
- 4 – tija hipofizară; 5 – nervii optici;
- 6 – chiasma optică; 7 – bandeleta optică;
- 8 – dura mater; 9 – foiața parietală a durei mater (cortul sau diafragma); 11 – sinusul cavernos;
- 12 – apofiza clinoidă posterioară; 13 – sinusul sfenoidal.

a masivului sfenoidal, care pe radiografie apare ca o creastă osoasă – planum –, prevăzută cu o adâncitură care precedă planum-șanțul chiasmatic: apofizele clinoide anterioare, prin suprapunere, apar ca o suprafață osoasă ștearsă, triunghiulară, cu vârful orientat posterior și baza pierdută în masivul sfenoidal; uneori, pe versantul anterior apare o mamelonare, în general discretă – apofiza clinoidă mijlocie;

- versantului anterior îi urmează o curbă antero-posterioară cu concavitatea în sus – fundul șeei – care se continuă cu:
- o linie curbă, cu concavitatea anterioară – versantul posterior; ea aparține unui pînten osos – poros – dorsul șeei sau lama patruleteră – terminat anterior prin apofizele clinoide posterioare;

fundul selar formează cu versantul posterior un unghi de aproximativ 90°;

- versantul anterior, fundul șeei și versantul posterior formează o linie curbă continuă, netedă, bine trasată, care începe la tuberculul anterior și se termină la apofizele clinoide posterioare. Între aceste două repere cavitatea selară este deschisă – întrîndul șeei. Peste zona antero-superioară a șeei apar, sub forma unor suprafețe triunghiulare cu vârful orientat posterior, apofizele clinoide anterioare. Deși ele se află în afara șeei, sunt proiectate pe același plan cu alte elemente antero-superioare ale șeei și, în parte, peste întrîndul ei, pîrînd a-l micșora. Structura osoasă a apofizelor anterioare este mai puțin densă decât a altor elemente osoase ale șeei, apărînd pe radiografii mai transparente.

Antero-inferior șeei, apare pe radiografie, sub forma unei cavități pneumatizate, sinusul sfenoidal. Deseori în cavitatea sinusală apar cloazonări fine care pot crea false imagini de dublu sau multiplu contur al fundului șeei.

Grosimea pereților șeei – distanța dintre cavitatea șeei și cavitatea sinusului sfenoidal – este diferită: peretele antero-superior este gros și masiv, subțindu-se spre fundul șeei, spre a se îngroșa din nou în porțiunea sa dorsală.

Forma rotundă sau ovalară a șeei permite să i se măsoare pe radiografia de profil lungimea (L) și înălțimea (I) (fig. 52 A). Reperele după care se fac aceste măsurători – și în funcție de ele, rezultatele dobîndite – diferă. Di Chiro propune pentru lungimea antero-posterioară (L) lungimea cea mai mare a unei linii orizontale, paralelă cu planul sfenoidal; pentru înălțime (I) se măsoară perpendiculara coborâtă de la jumătatea distanței dintre tuberculi și apofizele clinoide posterioare, la fundul șeei.

Șaua este însă o cavitate sferoidală. În consecință, are și un diametru transversal care, dacă se cunoaște, poate fi folosit pentru aprecierea volumului șeii. Diametrul transversal sau lateral (I) se poate măsura pe radiografia de față a șeii (fig. 52 B). Volumul se deduce din formula

$$V = \frac{L \times I \times l}{2}$$

Dimensiunile șeii variază în raport cu vârsta și – la aceeași vârstă – în raport cu distanța focală și eventualele modificări patologice.

La adult, valorile normale sunt: L = 17 mm, I = 14 mm, l = 19 mm, V = 1100 mm³, S = 130 mm² (după De Groot).

Varietăți anatomice ale șeii turcești

Fiecare element din structura radiologică a șeii poate prezenta, într-un procent statistic oarecare, variații anatomice.

Apofizele clinoide anterioare pot fi mai mici, voluminoase și reliefate, situate undeva pe versantul anterior.

Lama patruleteră poate fi foarte rarefiată cu lacune sau, dimpotrivă, compactă, groasă, cu osteofite.

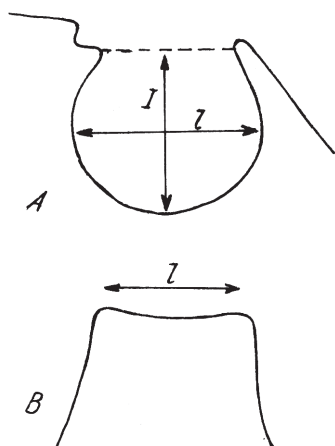


Fig. 52. Reperete folosite pentru măsurarea diametrelor selare: A – de profil; B – de față.

Apofizele clinoide posterioare pot lipsi sau pot apărea unite cu cele anterioare – punte selară – dând o imagine falsă de șă închisă: chiar dacă apofizele se unesc, fiind marginale și extrinseci cavității propriu-zise, nu o pot obstrua, fiind de fapt punți interclinoidiene.

Forma șeii poate, de asemenea, varia: alungită, în omega, dreptunghiulară, ovalară (fig. 53).

Sinusul sfenoidal apare bine pneumatizat, de mărime variabilă, dar net delimitat de cavitatea selară prin planșeul acesteia. Prezintă una sau mai multe cloazonări fără legătură anatomică cu elementele șeii, dar care pot da imagini false de contur dublu.

Firește, aceste variații nu au semnificație patologică.

Erori de interpretare a radiografiilor șeii turcești

Cele mai frecvente erori de interpretare țin de:

- Erori de execuție: cavitatea șeii fiind sferoidală, apare cu contur continuu numai dacă poziționarea capului este făcută în așa fel încât să suprapună perfect rebordurile laterale și antero-posterioare, păstrându-se un paralelism perfect. Orice basculare pe orizontală, antero-posterior sau lateral, creează contururi duble ale fundului selar, ale versantului anterior sau posterior și alterări ale dimensiunilor. Știm că poziționarea este incorrectă dacă apofizele clinoide anterioare nu se suprapun perfect, încât pe clișeu să apară o singură apofiză, sau dacă aripioarele sfenoidale apar cu mai multe contururi.

- Dacă nu se ține seama de vârstă și de sexul subiectului, la copii, vârstnici și femei, contururile apar mai subțiri, aspect ce trebuie apreciat în contextul celorlalte structuri osoase. La vârstnici, lama patruleteră și apofizele

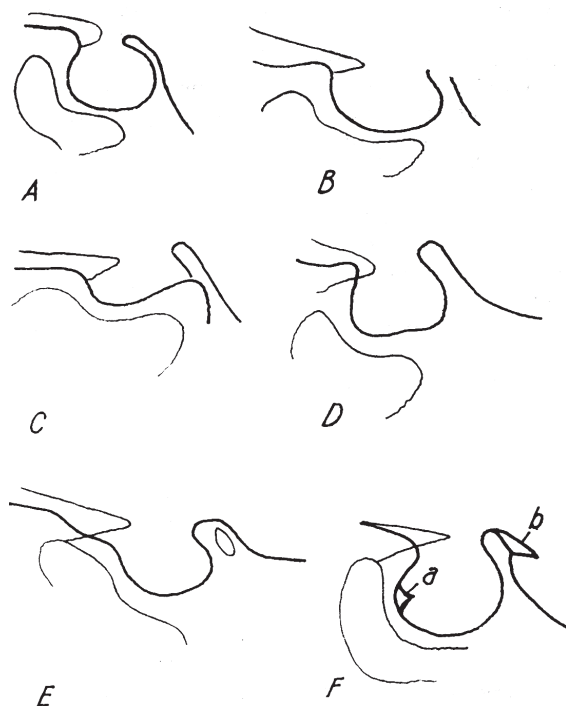


Fig. 53. Variante anatomice ale șei turcești: A – șa inelară; B – șa ovalară; C – șa alungită; D – șa dreptunghiulară; E – șa „în omega”; F – șa cu turbercul mijlociu (a) și osteofitoză (b).

clinoide pot apărea șterse, micșorate sau pot chiar să dispară, consecințe ale osteoporozei.

Modificările patologice ale șei turcești

Sunt datorate presiunilor exercitate pe pereții șei, fie dinăuntru în afară, fie invers.

a) Compresiunile exercitate dinăuntru în afară, intrinseci sau centrifuge, sunt produse de tumorile hipofizare sau, mai rar, de pătrunderea arahnoidiei și lichidului din ventriculul al III-lea în cavitatea șei – hernierea unei „pungi” arahnoidiene.

Modificările sunt proporționale cu forța și direcția presiunilor și interesează volumul, forma, grosimea și densitatea pereților osoși și ale celorlalte elemente osoase care participă la conturul radiologic al șei (fig. 54 a, b.)

Cu timpul, cele mai mari modificări le produc tumorile hipofizare, modificări care sunt proporționale cu volumul și direcțiile de dezvoltare a tumorii.

Modificări de volum

În cazul creșterii presiunii din șa din cauza excesului de lichid cefalorahidian sau în tumorile hipofizare mici, volumul șei este discret sau moderat mărit. Tumorile modifică volumul șei proporțional cu volumul lor; fac excepție tumorile care erodează fundul șei și migrează în sinusul sfenoidal, în spațiul căruia se pot dezvolta fără a mai produce modificări și tumorile la debut sau mici, care ocupă spațiul selar neocupat de hipofiză de circa 1/3 din volumul selar.

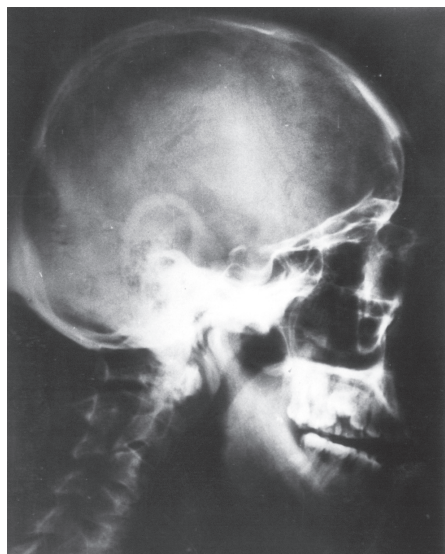


Fig. 54. a,b. Modificări radiologice selare – și turcească mărită de volum.

Modificări de formă

În compresiunile puțin intense, care se exercită uniform pe întreaga suprafață a șei, forma acesteia rămâne inelară – și global mărită; se poate mări îndeosebi în sens antero-posterior

– și mărită ovalară – sau în sens vertical – și mărită vertical.

Dezvoltarea puternică și neregulată a tumorii poate produce cele mai variate și neașteptate modificări de formă: și dreptunghiulară (fig. 55 A), și cu contur neregulat (fig. 55 B), și în omega (fig. 55 C) etc., pentru ca uneori conturile șei să nu mai poată fi descifrate.

Modificări ale pereților

În cursul evoluției lor, tumorile subțiază progresiv pereții, tinzând să-i distrugă. Erodarea poate fi uniformă, linia de contur rămânând continuă și bine trasată, sau poate fi neregulată, pereții șei apărând de grosimi diferite, neomogeni, neregulați, neclari. Uneori pereții se rup mai ales la baza lamei patruleterale sau la fundul șei (fig. 55 D).

Dacă tumoarea este boselată sau se dezvoltă neuniform, erodările planșeului sunt inegale și apar contururi duble sau multiple ale fundului, versantului anterior și/sau lamei patruleterale (fig. 56 A și B).

Apofizele clinoidice anterioare pot fi rarefiate, micșorate sau chiar dispărute sau, din contră groase, dense și alungite. Alungirea și îngroșarea lor, combinate cu erodarea tuberculului, realizează imaginea de „cioc acromegalic“.

Apofizele clinoidice posterioare pot suferi modificări asemănătoare cu cele anterioare.

Lama patruleterală poate fi subțiată, verticalizată (în unghi drept cu fundul selar), înclinată în sens invers normalului spre occiput (în unghi obtuz) sau ruptă, dispărută parțial sau în totalitate, sau îngroșată, masivă, și cu procese de osteofitoză.

Intrândul șei poate deveni mult deschis prin erodarea, subțierea, verticalizarea lamei patruleterale, precum și prin tocirea tuberculului anterior.

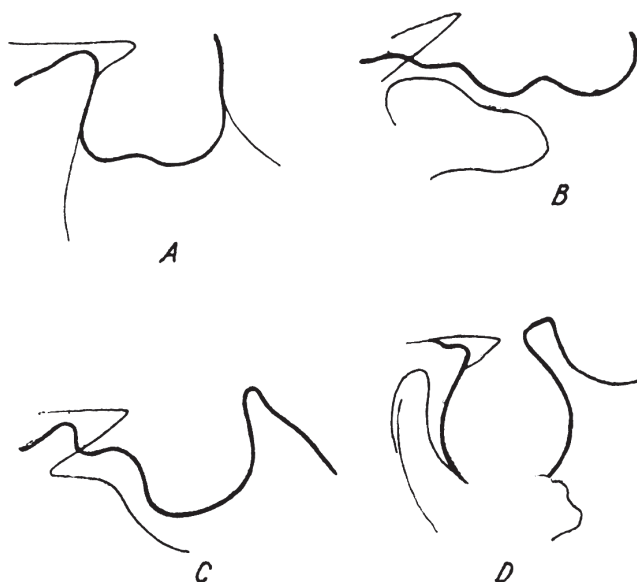


Fig. 55. Modificări patologice ale formei șei turcești (A, B, C, D).

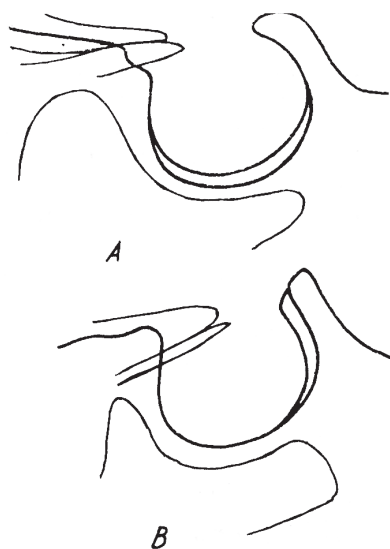


Fig. 56. Modificări ale conturului șei turcești în tumori hipofizare: A – dublu contur al fundului șei; B – dublu contur al lamei patrolaterale.

În cavitatea selară pot apărea opacități de duritate osoasă, sub formă de noduli unici sau multipli, diseminați sau conglomerati, reprezentând calcifieri intratumorale hipofizare sau proiecții extraselare (anevrisme calcificate, meningite bacilare, meningiom etc.).

Calcifieri sub forma unei cocarde supraselare, mai rar intraselare, apar frecvent în craniofaringiom.

b) Compresiunile exercitate din afară asupra șei (tumori supra-, infra- sau lateroselare) pot produce, după situarea lor: erodări ale apofizelor clinoidale anterioare pe fața lor superioară, împingerea lor în jos și aspect turtit al șei, erodări ale tuberculului, oblicizarea puternică înaintea lamei patrolaterale etc.

Interpretarea radiografiei selare de profil

Radiografia convențională a șei a devenit un examen de rutină. Implicațiile tot mai

frecvente ale hipofizei în patologia „minoră” (cefalee, tulburări menstruale, tulburări de dinamică sexuală etc.) o înscriu automat printre examenele paraclinice curente. Este bine, fiindcă în felul acesta s-au descoperit într-un stadiu timpuriu tumori hipofizare și s-au putut lua măsuri corespunzătoare de tratament; dar poate fi și dăunător, dacă interpretarea modificărilor nu se face prudent, ceea ce se poate întâmpla atunci când modificările selare sunt discrete.

În acest caz, trebuie să ne reamintim că:

- pentru fiecare element selar există variații anatomice, deci o modificare de sa solitară – creștere moderată a diametrelor, apofize clinoide rarefiate și mici, ușor dublu contur al pereților etc. – trebuie privită cu circumspecție; o compresiune pe pereții șei nu poate produce o singură modificare; din acest motiv, o modificare selară trebuie considerată în contextul unui pluralism de modificări;
- hipofiza normală nu ocupă decât 2/3 din spațiul selar care-i stă la dispoziție.

Modificările selare sunt consecința distrugerii prin eroziune a pereților osoși aflați sub tensiunea exercitată asupra lor de conținutul moale intraselar.

Tumorile hipofizare evoluează lent: din momentul apariției unei tumori intrahipofizare și până când atinge dimensiuni capabile să erodeze pereții șei, trece timp. În acest interval tumoarea hipofizară – secretantă sau nesecretantă – modifică funcția hipofizei, ceea ce se traduce clinic printr-o simptomatologie săracă și necaracteristică, dar existentă.

În concluzie: pentru ca o modificare selară discretă să ridice suspiciuni trebuie să îndeplinească două condiții:

- a) să se însoțească și de alte modificări selare;
- b) să se coreleze cu unele tulburări clinice posibil a fi atribuite hipofizei.

Dacă aceste condiții nu există, dar suspiciunea persistă totuși, este bine să se apeleze și la alte investigații sau să se repete după o perioadă de timp, necesară evidențierii unor eventuale modificări – de exemplu după 6 luni – radiografia șei. Modificările selare, directe sau indirecte, sunt cele care motivează tomografia computerizată axială sau rezonanța magnetică nucleară, investigații decisive pentru un diagnostic imagistic corect. Aceste investigații aduc date atât asupra conținătorului – șaua turcească – cât și asupra conținutului – tumori hipofizare, chisturi, hernieri etc.

SINDROMUL MECANIC AL TUMORILOR HIPOFIZARE

Tumorile hipofizare, sub aspectul tulburărilor mecanice pe care le pot determina, evoluează în două stadii:

- a) stadiul tumoral intraselar;
- b) stadiul tumoral extraselar sau invaziv.

Tulburările mecanice determinate de tumorile hipofizei sunt consecința compresiunilor pe care tumoarea, în expansiunea ei, le exercită asupra structurilor din vecinătate sau prin intermediul lor, la distanță.

Firește, tulburările mecanice sunt în raport cu volumul tumorii și direcția ei de dezvoltare.

Tumorile intraselare pot fi compresive și necompresive

Tumorile necompresive – acest tip de tumori nu dă tulburări mecanice. Hipofiza, ocupând numai parțial cavitatea selară, permite tumorii, la început de volum mic, un timp de expansiune ce nu stânjenește nici o structură a cărei compresiune s-ar putea exprima clinic.

Tumorile compresive; sunt acelea care prin volumul lor ating pereții osoși ai șeii și dura mater, pe care o destind.

În consecință, apar tulburări mecanice obiective – modificări selare – și subiective – cefalee.

Modificările selare sunt expresia erodării pereților osoși ai șeii de către tumoare. Ele se amplifică progresiv o dată cu creșterea de volum a tumorii.

La început tumoarea, erodând fața internă a pereților selari, îi subțiază mai mult sau mai puțin uniform, ceea ce determină:

- creșterea moderată în volum a șeii;
- modificări de formă: erodarea se poate face uniform, în toate sensurile, șaua devenind balonizată, sau cu precădere în sens antero-posterior – șa mărită, de aspect ovalar – sau în sens vertical – șa mărită vertical;
- modificări de contur: pe radiografia unei șei normale contururile apar clare, nete, regulat trasate; în tumori, conturul pereților devine neregulat, crenelat.

Dezvoltarea neuniformă a tumorii poate produce erodări inegale, care să dea imagini de contur dublu sau multiplu al planșeului, versantului anterior sau lamei patruleterale;

- grosimea pereților șeii se micșorează, lama patruleterală se subțiază și tinde să se verticalizeze; apofizele clinoide se scurtează, se îngustează și transparența lor se mărește;
- intrândul șeii turcești se lărgeste prin erodarea și verticalizarea atât a lamei patruleterale cât și a tuberculului.

Cefaleea se datorează distensiei diafragmului format din dura mater care acoperă intrândul șeii. Este cu atât mai intensă și mai caracteristică în ceea ce privește simptomatologia, cu cât volumul tumorii devine mai

mare, deci distensia cortului mai puternică (v. și cap. *Cefaleea în endocrinopatii*).

Tumorile extraselare sau invazive

Sunt tumorile care prin volumul lor depășesc spațiul selar. Depășirea se poate face în jos sau în sus.

Depășirile în jos se fac prin spargerea planșeului șeii și dezvoltarea în continuare a tumorii în sinusul sfenoidal. În acest caz fundul șeii apare subțiat, distrus pe o anumită porțiune și comunicând direct cu sinusul. Pneumatizarea sinusului se pierde total sau parțial, în raport cu volumul tumorii.

În rest, șaua turcească prezintă modificări ca în cazul celor descrise în „stadiul tumorilor intraselare” sau, cu totul excepțional, poate să nu fie de loc modificată.

Cefaleea poate lipsi, poate exista, dar ocazional și fără specificitate, sau poate avea aspectul celei produse de distensia diafragmului hipofizar.

Dacă tumoarea evoluează în sus, toate elementele întrândului selar sunt distruse; apofizele clinoidale anterioare dispar, tuberculul este tocit sau dispare, lama patrolaterală împinsă spre spate, ruptă, cu fragmente dislocate sau dispărute.

Excepțional, dacă tumoarea evoluează cu precădere în sus și anterior, distrugerile interesează mai ales elementele din partea antero-superioară a șeii și mai puțin pe cele posterioare și invers, dacă evoluează mai ales în sens posterior.

Invazia tumorii în afara șeii produce compresiuni pe formațiunile nervoase și vasculare din vecinătate și apoi, cu timpul, prin creșterea volumului său, fenomene de hipertensiune intracraniană. De fapt, de îndată ce tumoarea a depășit limitele șeii, a devenit o tumoare intracraniană.

Dacă evoluția tumorii se face antero-superior sau lateral semnul precoce și caracteristic al depășirii este tulburarea de câmp vizual prin interferarea chiasmei sau bandetei optice (v. și *Tulburări oculare în endocrinopatii*).

Cefaleea, din continuă, intensă, cu localizare etc., așa cum era în faza de distensie a cortului selar, poate dispărea brusc pentru o perioadă de timp, ceea ce semnifică ruperea cortului; ea reapare, dar cu caracterele cefaleei de hipertensiune intracraniană.

Când volumul tumorii atinge anumite dimensiuni, apare o discordanță între conținut și conținător și apare sindromul de hipertensiune intracraniană.

Conținutul în acest caz are mai multe componente: în primul rând tumoarea hipofizară expansivă a cărei creștere progresivă însumează și alte componente: stază venoasă, hipertensiunea lichidului cefalorahidian, edem.

Conținătorul acestor fenomene este craniul, o cavitate sferică osoasă, practic închisă, inextensibilă și care deci nu se poate desprinde sub presiunea mereu crescândă a conținutului.

Discordanța conținut-conținător, stabilește elementele patogene ale sindromului de hipertensiune intracraniană: punerea sub tensiune a endocraniului și *durei mater*, scăderea aportului de oxigen, care scade respirația celulară ducând în final la hipoxia și necrozarea țesutului nervos aferent.

Tulburările determinate de hipertensiunea craniană sunt subiective și obiective.

Tulburări subiective

Cefaleea este consecința tracțiunilor exercitate pe *dura mater*. Este o cefalee intensă persistentă, exacerbată de mișcare, oboseală efort psihic, însoțită de fotofobie și greață

independentă de alimentație. Determină poziții antalgice ale capului; nu cedează la antialgicele obișnuite, dar se calmează după vărsături, care termină de obicei paroxismul cefaleei.

- Amețeli, mai ales la schimbarea poziției corpului, însoțite sau nu de greață.

Tulburări de vedere de diferite forme și intensități:

- ambliopie – diminuarea acuității vizuale se produce lent, bolnavul plângându-se că vede neclar, „ca prin ceață“;
- diplopie – vedere dublă, consecință a compresiunilor pe nervii motori oculari externi;
- scotoame trecătoare sau persistente până la cecitate.

Tulburări psihice: de la stări aparent banale, ca astenie, bradipsihie, apatie etc. până la stupeoare și comă.

Tulburări obiective

- tulburări neurologice – sunt consecința tulburărilor survenite în activitatea diferiților centri ai sistemului nervos central;
- vărsăturile cerebrale fără legătură cu alimentația survin mai ales la schimbarea poziției capului; se produc fără greață, fără efort, exploziv, în jet;
- bradicardia, efect al compresiunii centrilor vegetativi;
- crize epileptice, consecință a unor focare iritative difuze sau localizate, produse sau activate prin compresiune.

Tulburări oftalmice – la modificările câmpului vizual se adaugă și alte modificări, unele patognomonice:

- tensiunea arterei centrale a retinei este deseori crescută;
- fund de ochi hiperemic, cu vene dilatate și sinuoase;
- contur papilar șters, stază papilară, edem și, în final, atrofie papilară și amauroză;
- uneori exoftalmie moderată, efect al hipertensiunii intracraniene.

Tulburări radiologice – sunt tulburări care trebuie descifrate la nivelul șei turcești și al craniului:

- modificările selare sunt intense, distrugerile mergând până la dispariția reperelor osoase care delimitează cavitatea selară;
- pe calota craniană apar impresii digitale, iar suturile osoase pot deveni disjuncte (la copii); se accentuează desenul vascular la nivelul tablei interne.

Stadiile intrahipofizar și intraselar din evoluția unei tumori hipofizare sunt dominate de tulburările funcționale ale hipofizei; trecerea în stadiul de expansiune extraselară marchează trecerea tumorii hipofizare din faza endocrină în faza neurologică. Tulburările neurologice sunt în primul rând semiologice, iar apariția sindromului de hipertensiune intracraniană anunță intrarea în faza finală a evoluției.

Am insistat asupra „sindromului mecanic al tumorilor hipofizare“ și asupra *acestui* criteriu de clasificare care, deși simplu, rezolvă în modul cel mai pragmatic atitudinea terapeutică.

CEFALEEA ÎN ENDOCRINOPATII

Cefaleea este un simptom constant al multor boli endocrine. Mecanismele de producere sunt numeroase dar, dintre ele, în bolile endocrine nu intervin decât câteva:

- distensia mecanică a meningelui;
- modificările vasculare;
- compresiunile nervoase;
- leziunile oaselor cutiei craniene.

Elementele semiologice ale cefaleei sunt: sediul, intensitatea, durata, periodicitatea, fenomenele de acompaniament. Aceste fenomene se particularizează în raport cu: mecanismul de producere a cefaleei, sensibilitatea psihică a bolnavului, contextul în care survine. De asemenea, este posibil ca, în cadrul aceleiași boli, cefaleea să survină prin mai multe mecanisme și, în acest caz, simptomele se intrică sau apar ca o variantă inedită.

Cefaleea prin distensia mecanică a meningelui

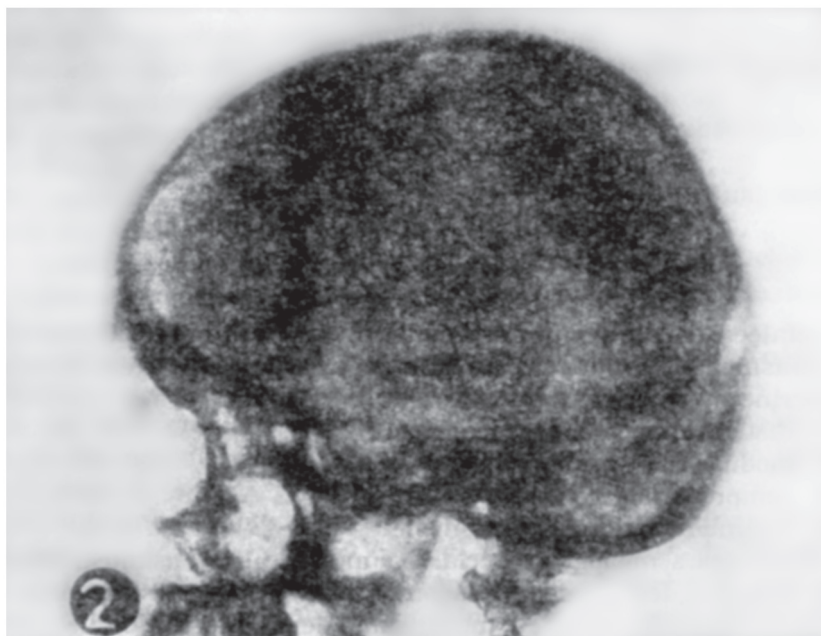
În bolile endocrine, cefaleile se produc prin două modalități: distensia mecanică a meningelui printr-un proces expansiv intracranian și distensia meningelui prin edem meningian.

a. Distensia meningelui printr-un proces expansiv intracranian este, în endocrinologie, caracteristică tumorilor hipofizare.

Tumorile hipofizare intraselare (adenomul acidofil sau cromofob) încep să provoace cefalee din momentul în care, prin volumul lor, tind să depășească, prin intrândul selar, cavitatea selară (fig. 57). Din acest moment ele încep să tracționeze diafragma *durei mater* selare, element capabil să provoace senzații dureroase. Aceste tracțiuni stabilesc sediul durerii care poate fi reflectată frontal, supra- sau retro-orbital, bitemporal sau, mai rar, în regiunea occipitală. La început, când presiunea pe diafragm nu este continuă, ci ocazională doar de creșterea congestivă în volum a tumorii, cefaleea este intermitentă, de scurtă durată, de mică intensitate și trece la antialgicele obișnuite. Pe măsură ce volumul tumorii crește, presiunea pe diafragm devine continuă și progresivă; cefaleea, la rândul ei, se permanentizează și se intensifică progresiv. Este o cefalee greu de suportat, sâcâitoare. Pe fondul de cefalee continuă survin adesea crize paroxistice. Nu cedează la antialgice, indiferent de intensitatea lor. Cefaleea cu aceste caracteristici poate dura timp îndelungat, uneori ani, pentru ca să dispară brusc: este momentul în care cortul diafragmatic, sub presiunea tumorii, cedează, se rupe, constituind un element anamnestic major de evoluție a tumorii.

Tumorile hipofizare extraselare – adenoamele intraselare care, prin volum, au depășit

A



B



Fig. 57. Radiografie a șei turcești în tumori hipofizare: modificări ale dimensiunii, conturilor și integrității șei (A, B).

șaua și au devenit intracraniene, sau craniofaringiomul – dau cefaleea generalizată. La început, când sunt afectate numai formațiunile senzitive care înconjură tumoarea, durerile au intensitate moderată, sunt surde, survin în crize scurte repetate la intervale diferite, mai ales în a doua jumătate a nopții. Când volumul tumorii a atins dimensiunile în stare să provoace hipertensiunea intracraniană, cefaleea se permanentizează, evoluează cu paroxisme insuportabile, imobilizând bolnavul. Este însoțită de vărsături, amețeli și modificări caracteristice ale fundului de ochi (edem papilar, decolorare papilară, atrofia nervului optic).

b. Distensia meningelui prin edem – în acest caz cefaleea este generalizată, continuă sau episodică în raport cu cauza determinantă.

În hipotiroidie, edemul mucos meningian produce o cefalee continuă, cu intensitate mică. În hiperestrogenia absolută și/sau relativă, retenția hidrică și congestiile vasculare determină cefalee periodică, influențată de ritmicitatea ciclului ovarian: precedă cu câteva zile sau săptămâni menstruația și dispare spontan, o dată cu declanșarea menstriei.

Cefaleea vasculară

Cefaleea vasculară se produce prin distensia vaselor cerebrale, consecință fie a creșterii presiunii intravasculare – ca în hipertensiunile arteriale –, fie a modificărilor motilității vasculare, ca în distoniile vegetative.

a. Cefaleea din hipertensiunea arterială este comună bolilor endocrine care, în cursul evoluției lor, determină sau asociază hipertensiunea arterială: hipercorticismul metabolic, hiperaldosteronismul, acromegalia, hipertiroidismul și mai ales feocromocitomul.

Cefaleea din hipertensiunea arterială se manifestă fie sub formă de accese scurte cu caracter pulsatil, fie prin durere persistentă, rebelă, însoțită de greață și vărsături. De obicei cefaleea apare spre dimineață, trezind bolnavul din somn, sau imediat ce bolnavul se scoală; dispare în timpul zilei. Durerea este localizată în regiunea occipitală, fronto-temporală sau parietală. Ca intensitate, durerile sunt variabile, dar exacerbate de eforturi și mișcări bruște ale capului.

În formele de hipertensiune arterială paroxistică din feocromocitom, cefaleea apare brusc, este atroce și încetează odată cu dispariția puseului tensional.

Cefaleea cu debut brusc, intensă, dar de scurtă durată, este și cea din descărcările catecolaminice funcționale. În sindromul hipoglicemic funcțional, cefaleea are caractere asemănătoare și, în plus, orar fix, în special înaintea mesei de prânz sau noaptea, trezind bolnavul din somn.

b. Cefaleea prin distonie vegetativă este forma cea mai frecventă a cefaleei cu determinism endocrin.

Distonia vegetativă are numeroase mecanisme de cauză endocrină foarte diferite: amfotonie vegetativă – în hipertiroidism –, hipervagotonie – în hiperestrogenism –, hipersimpatotonie – în hipercatecolaminemie –, hiponatriemie – în boala Addison –, hipernatriemie – în hipercorticism –, hipocalcemie – în tetanie –, hipercalcemie – în hiperparatiroidism.

Forma clinică a cefaleei prin distonie vegetativă este cefaleea de tip migrenos.

În forma clasică, evoluția accesului migrenos se desfășoară în trei faze:

Faza prodromală

Durerea de cap propriu-zisă este precedată cu câteva ore, uneori zile, de o serie de stări

constituind o adevărată *aură migrenoasă*. După elementele constitutive, aura migrenoasă poate fi:

- psihică: apatie, tristețe sau, din contră, febrilitate, irascibilitate;
- senzorială: fosfene, scotom strălucitor unilateral, acufene, hiperosmie;
- senzitivă: paretezii, ceneștopatii diverse;
- motorie: spasm, contracții sau fibrilații musculare;
- digestive: anorexie sau, din contră, bulimie, balonări, dereglări ale tranzitului intestinal;
- tulburări ale somnului: insomnii sau somnolență.

Deși variate, elementele aurei migrenoase sunt constante la același bolnav, care le recunoaște și le știe semnificația.

Faza migrenoasă

Se caracterizează prin cefalee cu particularități patognomonice:

- durerea este unilaterală (hemicranie), intensă, uneori atroce, pulsatilă, exacerbată de zgomote, lumină (fotofobie), mișcările capului;
- cefalalgia este însoțită de rău general, vertij, grețuri, vărsături, dureri abdominale, transpirații reci, alternanțe de paloare (vasoconstricție) cu eritem (vasodilatație) etc.

Faza migrenoasă, în timpul căreia bolnavul este inactiv și izolat, durează câteva ore, mai rar 2-3 zile; uneori, după o fază de acalmie, accesul se repetă la interval de ore sau zile.

Faza rezolutivă

Cefaleea persistă, dar cu intensitate mult mai mică, ca o durere „surdă”. Fenomenele însoțitoare dispar.

Declanșarea accesului migrenos este, de cele mai multe ori, imprevizibilă; alteori este ocazionată de o criză de tetanie sau de descărcarea catecolaminică, pentru ca în unele cazuri, de exemplu în hiperestrogenism, să se repete ciclic cu câteva zile înainte de menstruație.

Simptomatologia clinică a cefaleei migrenoase prezintă importante, dar constante variații individuale: ritmul acceselor, cauza, criza prodromală, intensitatea, durata, fenomenele de acompaniament etc. sunt constante și aceleași la bolnavul în cauză, adesea cu caracter familial pe linie maternă.

Cefaleea prin compresiuni nervoase

Compresiunile nervoase determină cefalee care se poate produce prin:

- îngustarea tunelurilor sau orificiilor nervoase ale craniului sau rahisului cervical, așa cum se întâmplă uneori în acromegalie și rar în hipoparatiroidie;
- edemul tecilor nervoase, prin care nervul este comprimat la trecerea prin tunelurile sau orificiile osoase, ca în mixedem.

În aceste cazuri, cefaleea are caracter nevralgic și semiprecis, în raport cu nervul afectat; dureri oculare sau orbitale temporale unilaterale, faciale etc. Durerile survin în crize, sunt de intensitate paroxistică și însoțite de fenomene vasomotorii și secretorii caracteristice nervului afectat. În acromegalie este frecventă cefaleea indusă de afectarea rahisului cervical. Cefaleea survine uneori în timpul nopții, întrerupând somnul, sau dimineața la trezire; are intensitate variată și se

atenuează odată cu mobilizarea; modificările poziției capului o exacerbează sau o fac să apară.

O formă particulară de cefalee prin compresie nervoasă este determinată, în obezitate, de celulita cefei. Durerea este continuă, dar suportabilă, percepută mai mult ca o senzație de tracțiune a calotei craniene; se atenuează la masaj, presiune exercitată profund sau aplicații de căldură pe ceafă; se exacerbează la frig și la anteflexia capului.

Palparea evidențiază fie îngroșarea pielii capului și cefei, fie nodozități subcutane.

Cefaleea prin leziuni ale oaselor cutiei craniene

Leziunile oaselor cutiei craniene determinate de endocrinopatii se constată la pacienții cu geode sau tumori cu mieloplaxă – în hiperparatiroidism, în tumorile metastazice din neoplasmul tiroidian, în hiperostozele determinate de acromegalie sau în cele frontale din sindromul Morgagni-Morel. De obicei, debutează într-o zonă anumită, în care rămân localizate sau tind să se generalizeze. Au, în general, intensitate moderată, dar sunt persistentă și numai rareori intense și penibile.

MODIFICĂRI MORFOLOGICE ALE GLANDEI TIROIDE

Gușa definește hipertrofia glandei tiroide. Particularitățile de poziție, volum și formă ale tiroidei normale permit, prin inspecție și palpare, aprecieri semiologice directe ale glandei.

Situată în zona anterioară a gâtului și imediat sub cartilajul tiroid, cele 20-30 g ale tiroidei normale sunt dispersate mai mult în suprafață decât în grosime, sub forma a doi lobi lipiți pe fețele laterale ale laringelui – lobul drept și stâng –, uniți printr-o punte mediană – lobul intermediar sau istmul tiroidian. Din lobul median uneori ia naștere o prelungire, piramida Lalouette (fig. 58).

Inspecția tiroidei se face observând regiunea anterioară a gâtului, după ce zona a fost degajată de veșminte. Bolnavul este rugat să țină capul ușor flectat pe spate. Se examinează: modificările formei și volumul regiunii anterioare a gâtului, în special cele din vecinătatea traheei, modificările tegumentelor, ale vaselor etc. Este necesar să invităm bolnavul să înghită: tiroida, fiind aderentă de trahee, urmează mișcările de deglutiție ale acesteia.

Tiroida normală, ca și hipertrofiile de volum mic – gușa mică – nu sunt evidențiabile la inspecție.

Palparea tiroidei are drept scop stabilirea: volumului, consistenței, sensibilității glandei și a eventualelor semne palpatorii ale unor modificări vasculare: dans arterial, freamăt etc.

Palparea se face explorând digital prin față sau din spate regiunea tiroidiană. A nu se uita că tiroida, fiind lipită de trahee, chiar dacă se hipertrofiază, se insinuează pe sub sternocleidomastoidian; de aceea se palpează *între* sternocleidomastoidieni și nu în afara lor. Numai gușile foarte mari și cele gigantice pot împinge posterior mușchii și chiar pot să-i acopere.

Tiroida normală este abia palpabilă, ca o lamă de țesut elastic colată pe trahee.

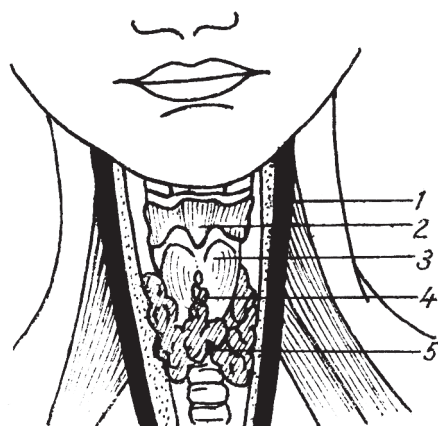


Fig. 58. Situația normală a tiroidei:
1 – mușchiul sternocleidomastoidian;
2 – membrana hiotiroidiană; 3 – cartilajul tiroid; 4 –
piramida Lalouette; 5 – tiroida.

Modificări ale volumului tiroidei

Hipertrofia corpului tiroid poate determina modificări apreciable ale greutateii și volumului, de la 20-30 g la 2-3 kg, și de la volumul cvasinormal până la cel al unui cap de făt. În cea mai mare gușă depistată în țara noastră, circumferința gâtului măsura 91 cm.

În estimările semiologice, volumul glandei – apreciat cel mai bine palpator – poate fi sugerat prin comparație, de exemplu cu volumul unor fructe etc. Mai precis și mai sugestiv este, așa cum propune Milcu, să se aprecieze volumul în raport cu unele repere anatomice de vecinătate. Folosind acest procedeu, variațiile de volum au fost apreciate în:

- gușă mică: inspecția nu o sesizează; este descoperită numai palpator, volumul glandei depășind doar de 2-3 ori volumul normal, dimensiune considerată fiziologică la pubertate;
- gușă mijlocie: inspecția avizată sesizează discreta îngroșare a zonei anterioare a gâtului; palpator, hipertrofia tiroidei se delimitează bine, dar polul superior nu atinge marginea inferioară a cartilajului tiroid, iar polul inferior nu depășește marginea superioară a manubriului sternal (fig. 59);
- gușă mare: deformarea gâtului este evidentă; gușa, în partea ei superioară, atinge și depășește cartilajul tiroid, în jos, manubriul sternal (fig. 60);
- gușă foarte mare: are aceleași repere, dar lobii, puternic hipertrofiați, ating unghiul extern al mandibulei (fig. 61);
- gușă gigantă: este atât de mare încât poate fi constatată privind bolnavul din spate (fig. 62 *A, B, C, D și fig. 63).

Clasificarea gușilor după volum, folosită de Institutul de Endocrinologie în concordanță



Fig. 59. Gușă mijlocie; nu atinge marginea internă sternocleidomastoidiană.

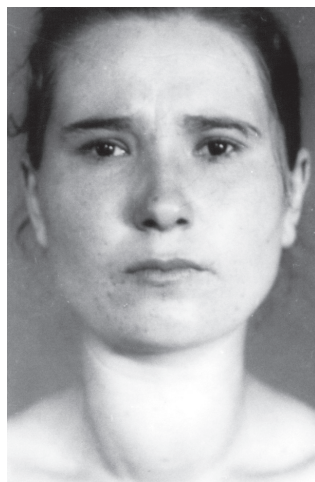


Fig. 60. Gușă mare; depășește marginea internă a sternocleidomastoidianului.

cu metodologia recomandată de OMS, este următoarea:

- stadiul 0: persoană care nu prezintă gușă; glanda tiroidă nu se evidențiază nici la palpare, nici la inspecție cu gâtul în extensie maximă și deglutiție;
- stadiul 1: gușă mică, glanda tiroidă este palpabilă și vizibilă, iar lobul cel mai

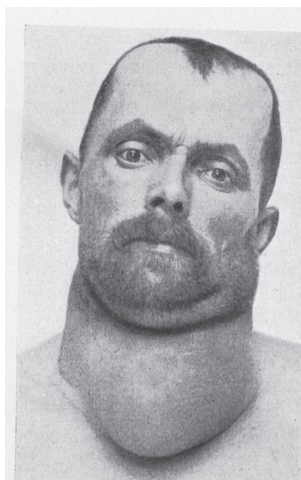


Fig. 61. Gușă foarte mare.

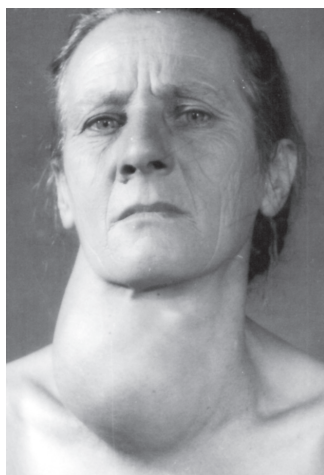


Fig. 63. Gușă gigantă.

mare depășește dimensiunile falangei distale a policelui subiectului examinat;

- stadiul 2: gușă mijlocie – este vizibilă cu capul în poziție normală (gâtul relaxat, privirea la orizontală), gușa nu depășește lateral ramura externă a sternocleidomastoidianului;
- stadiul 3: gușă mare (glanda tiroidă este deformată), observându-se de la distanță

(10 m); depășește ramura externă a sternocleidomastoidianului; inferior ajunge la baza gâtului, iar superior până la cartilajul tiroid, putând determina tulburări de compresie;

- stadiul 4: gușă voluminoasă – deformează gâtul anterior și lateral, iar superior ajunge până la mandibulă sau mastoidă (gușă gigantă), jenează mișcările capului și produce tulburări mari de compresie (stază venoasă, dispnee, disfagie și disfonie). Gușa poate fi omogenă – *difuză* – sau neomogenă – *nodulară*.

Alcătuită din trei părți, hipertrofia corpului tiroid poate avea mai multe variante.

Hipertrofia globală – glanda este afectată uniform și în totalitate (fig. 59, 60).

Hipertrofia totală dar cu predominanță a unui anumit lob – deși afectată în totalitate, hipertrofia unuia dintre lobi este mai pronunțată: drept, stâng, median (fig. 63).

Hipertrofia lobară unilaterală – este afectat un singur lob tiroidian.

Hipertrofia lobară parțială – este afectată o porțiune dintr-un lob tiroidian.

Modificări ale consistenței tiroidei

Consecință a diferitelor modificări structurale – distrofice, inflamatorii, tumorale, imunitare etc. –, consistența gușii poate prezenta o gamă largă de variații.

Deseori se poate stabili o corelație între consistența glandei, tipul leziunii anatomice și starea funcțională a tiroidei. Corelația având însă numai valoare orientativă, trebuie confruntată cu simptomatologia clinică și verificată prin examene de laborator și morfopatologice.

Ca grade de consistență, se disting (după Milcu):

- Gușă moale sau pufoasă: presiunea palpatorie nu întâmpină nici o rezistență, degetele examinatorului dând impresia că se cufundă într-o pernă cu puf. Consistența moale este datorată încărcării foliculilor cu coloid și corespunde adesea gușilor cu hipotiroidie.

- Gușă elastică: presiunea palpatorie întâmpină o rezistență elastică asemănătoare senzației pe care o dă palparea unei artere sau a unei camere de cauciuc. Consistența elastică este expresie a fenomenelor vasculare intense care au loc în hipertiroidie.

- Gușă renitentă: combină consistența elastică cu o senzație de rezistență ceva mai fermă la presiune. Este consecința pletorei vasculare și a proliferării parenchimului. Se constată frecvent în hipertiroidii, dar și în inflamațiile tiroidei.

- Gușă dură: presiunea palpatorie întâmpină o rezistență nedepresivă, lipsită de orice elasticitate. Duritatea poate prezenta variantele de „lemnoasă” sau „pietroasă”. Gușa dură indică fie un proces infiltrativ cronic (ca în tiroiditele cronice), fie un proces sclerogen (ca în distrofia endemică tireopată veche), fie un proces proliferativ (ca în neoplasmul tiroidian) și clinic se exprimă cel mai des prin hipotiroidie.

Modificările de consistență survenite în hipertrofia tiroidiană pot fi diferit distribuite în economia glandei. Ca urmare, se disting:

- consistențe uniform distribuite pe întreaga suprafață palpatorie a glandei;
- consistențe neuniform distribuite: în zone dure („nodulare”) sau moi („chistice”), mici („micro-”) sau mari („macro-”), unice („uni-”) sau multiple („pluri-” „multi-”).

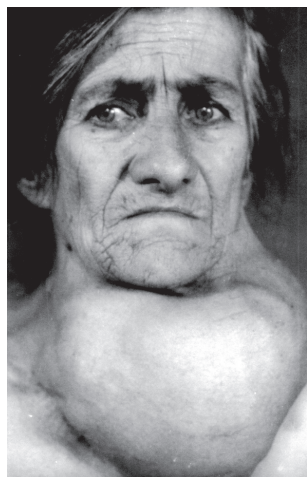


Fig. 64. Gușă gigantă presternală.

Locul de dezvoltare a gușii

Ca poziție, gușa se dezvoltă pe locul ocupat în mod normal de tiroidă, înaintea și/sau pe laturile tubului laringo-traheal: este gușa cervicală. Uneori gușa este parțial cervicală, polul său inferior depășind sternul – gușă presternală (fig. 64) – sau insinuându-se pe sub manubriul sternal în mediastinul anterior – gușa parțial plonjantă sau gușa cervicotoracică. Alteori, gușa se dezvoltă în totalitate intratoracic – gușă plonjantă, gușă mediastinală sau gușă retrosternală. Aceste guși se pot depista palpatoriu, fixând degetele perpendicular pe laringe și razant pe marginea superioară a manubriului sternal; invitând bolnavul să înghită, polul superior al gușii, în excursia sa în sus, va atinge vârful degetelor.

Exceptional, pe traiectul canalului tiroglos, se pot dezvolta formațiuni chistice ale unor resturi tiroidiene embrionare. Ele apar ca niște tumorete de dimensiuni mici (2-4 cm), renitente sau dure, situate de-a lungul traheei, de la baza limbii la stern. Spre deosebire de tiroidă, aceste formațiuni nu se mobilizează

în timpul deglutiției, ci la mișcarea de protruzie a limbii.

Neparcurgerea traseului de către tiroida embrionară, de la baza limbii în zona cervicală anterioară, recunoaște motive disemбриoplastice și se asociază în majoritatea cazurilor cu insuficiența tiroidiană congenitală.

Baza de implantare a gușilor este sesilă. În mod excepțional, ele se pot dezvolta la extremitatea liberă a unui pedicul care își are însă inserția în zona de situare normală a tiroidei – gușă pediculată – sau, când pediculul este foarte lung – pendulară.

Tulburări prin compresiune determinate de gușă

În raport cu volumul și locul de dezvoltare a gușii, semiologia cuprinde o serie de tulburări datorate compresiunii pe care tumoarea o exercită asupra formațiunilor anatomice cu care intră în raport direct sau de vecinătate (fig. 65).

- Compresiunile vasculare sunt cele mai frecvente. Cele care se exercită în interiorul

gușii fac ca tumoarea să devină uneori pulsatilă, să prezinte la palpare freamăt catar, iar la ascultație sufluri vasculare de intensități, tonalități și timbru foarte diferite.

Gușile cervicale mari, foarte mari și gigante, dar mai ales gușile mediastinale, prin compresiuni asupra venelor jugulare, arterelor carotide și mai rar subclaviculare sau asupra cârjei aortei, pot produce: turgescența jugularelor sau a carotidelor, circulația colaterală, cianoza feței, epistaxis, cefalee, edem în pelerină, tulburări cerebrale.

- Compresiunile traheale – devierile și compresiunea traheei, resimțită ca jenă respiratorie, sunt apanajul gușilor cervicale mari, dezvoltate unilateral sau global. Dispneea intensă până la apnee, consecință a stenozerii totale a traheei, poate apărea în gușile voluminoase dezvoltate în mediastin. În gușile vechi, traheomalacia prin ramolismul cartilajelor traheale, deși rară, este posibilă.

- Compresiunile esofagiene – devierile și stenozerile esofagului sunt, de asemenea, frecvente. Ele provoacă jenă în deglutiție și manifestări în funcție de nivelul stenozerii. Obstrucția

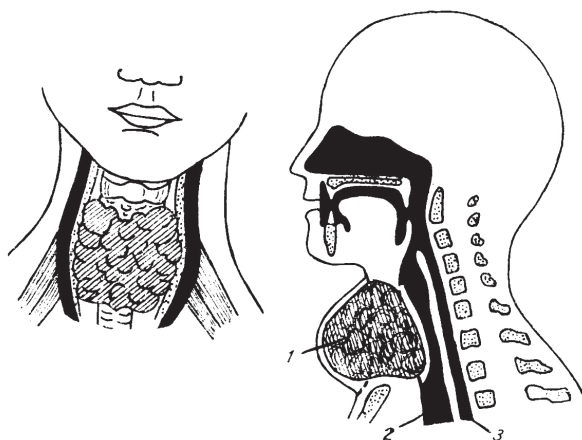


Fig. 65. Tulburări de compresiune pe structurile vecine prezentate schematic: 1 – gușă; 2 – trahee; 3 – esofag.

completă a esofagului este posibilă dar rară, tranzitul baritat esofagian reprezentând metoda cea mai simplă de apreciere a compresiei sau a devierii sale de la traseul normal.

Compresiunea traheală și esofagiană ia o turnură devastatoare în cazul neoplaziilor tiroidiene, cu infiltrația acestor țesuturi, prin formarea blocurilor neoplazice făcând actul operator imposibil.

- Compresiunile nervoase generează o simptomatologie caracteristică nervului afectat; acesta poate fi: recurentul, vagul, spinalul, hipoglosul, frenicul, lanțul simpatic cervical (compresiune uni- sau bilaterală). Cele mai frecvente tulburări apar prin compresiunea nervilor recurenți: voce voalată, bitonală, afonie. Compresiunile laringelui cu tuse sau spasm glotic sunt mai rare, ca și sindromul Claude Bernard Horner, prin compresiunea lanțului simpatic cervical, sau tulburările respiratorii sau cardiace, prin compresiunea nervilor vagi.

În definirea corectă a hipertrofiei corpului tiroid trebuie incluse toate elementele de referință semiologică: topografia, volumul, consistența, fenomenele de compresiune. De exemplu: gușă cervicală mijlocie cu hipertrofia globală a corpului tiroid, dar cu predominanță a lobului drept, de consistență fermă și uniformă; sau: gușă cervicală foarte mare, globală, polimicroadenomatoasă, cu fenomene de compresiune vasculară.

Hipertrofia corpului tiroid cu semiologia sus-amintită poate ține de: hipertiroidie, neoplasm tiroidian, tiroidită cronică, distrofie endemică tireopată. Cea mai frecventă formă de hipertrofie tiroidiană este determinată de distrofia endemică tireopată care, la rândul ei, poate evolua cu: eutiroidie, hipotiroidie, hipertiroidie, degenerescență neoplazică sau

tiroidită cronică. În toate aceste cazuri hipertrofia corpului tiroidian este *nedureroasă*.

Hipertrofia corpului tiroidian este *dureroasă* numai în inflamațiile acute sau subacute ale tiroidei, tiroiditele acute și subacute. În aceste cazuri, tiroida prezintă însă semiologia caracteristică inflamației de organ:

- Tumefacția corpului tiroidian (*tumor*): volumul tiroidei inflamate este diferit, după cum infecția se grefează pe glanda tiroidă normală sau pe o gușă preexistentă.

În cazul tiroiditei survenite pe o tiroidă de volum normal, tumefacția corpului tiroidian este moderată (gușă mică, mijlocie sau mare). În tiroidiile survenite pe o gușă existentă, volumul glandei poate prezenta orice grad de hipertrofie, pe care procesul inflamator o accentuează.

Consistența este renitentă. Evoluția spre supurație se traduce prin apariția unei zone de consistență moale, fluctuantă – zona de ramolism.

- Durerea la nivelul corpului tiroidian tumefiat (*dolor*) – palparea tumefacției tiroidiene provoacă durere. Intensitatea durerii crește în decursul evoluției procesului inflamator și regresează o dată cu evoluția sa. Mișcările gâtului, uneori chiar mișcările de deglutiție, provoacă dureri la nivelul glandei.

- Tegumentele supraiacente tiroidei se congestionează (*rubor*) și temperatura lor crește (*calor*).

- Ganglionii locoregionali sunt tumefiați și dureroși.

Sistemul ganglionar regional poate fi interesat aproape constant de metastazele proceselor maligne tiroidiene, motiv pentru care palparea regiunii cervicale anterioare se adresează corpului tiroidian, dar și sistemului ganglionar latero-cervical, supra- și/sau infraclavicular etc.

SÂNUL ȘI INTERESAREA SA ÎN PATOLOGIA HORMONALĂ

Sânul, în contextul structural al organismului, este un organ insolit:

- biologic, are o funcție legată exclusiv de perpetuarea speciei: este organul care produce hrana nou-născutului;
- se dezvoltă în mod normal numai la femeie, deși primordiile dezvoltării sale există și la bărbat ;
- este caracter sexual secundar, existența sa depinzând de hormonii sexuali feminizanți;
- este organ temporar, fiind format predominant din țesut glandular numai în perioada de activitate ovariană, de la pubertate la climacteriu;
- este organ funcțional activ numai în perioada gestației și lactației: în afara acestor evenimente este pasiv;
- în timpul dezvoltării sale patentează multiple corelații, fiind influențat, dar fără a putea influența, de organele cu care este în raport;
- la om a dobândit și o valoare estetică deosebită, contribuind la formarea imaginii plastice a femeii, favorabilă alcătuirii cuplului;
- este organul pasibil de o patologie pe cât de vastă pe atât de reutabilă, printre cauzele mortalității feminine cancerul mamar ocupând al doilea loc, după afecțiunile cardiovasculare.

*

Glanda mamară este constituită din țesuturi moi cu structură foarte diferită: tegument, țesut gras, canale, canalicule, alveole, travee conjunctive, formații vasculare, țesut elastic etc., fapt care conferă senzații palpatorii sau imagini radiologice variate, în raport cu predominanța țesutului alcătuitor.

Glanda propriu-zisă este o formațiune tubulo-acinoasă, alcătuită din 20-25 de lobi; fiecare lob reprezintă o unitate glandulară complexă, fiind format din mai mulți lobuli. Lobulul este alcătuit dintr-un canal, ductul intralobular, care se ramifică în canalicule cu diametru mai mic – ductele alveolare – fiecare terminându-se într-un fund de sac dilatat – vezicula sau alveola mamară. Canalele intralobulare sunt colectate în ducte interlobare care comunică cu exteriorul la nivelul mamelonului (fiecare printr-un orificiu propriu – por mamelonar). În porțiunea lor terminală, la baza mamelonului, ductele interlobare sunt ușor dilatate – cisterna galactoforă. În spațiile dintre aceste formațiuni se găsește țesut gras, ca și septuri conjunctive, vase, nervi. Întreaga mamelă este închisă într-o pungă adipoasă care anterior se subțiază progresiv, dispărând la baza mamelonului, iar posterior intră în raport cu

mușchiul pectoral (fig. 66), de fapt face corp comun cu grăsimea peretelui toracic.

Creșterea, dezvoltarea și funcționarea mamelei sunt subordonate unor factori multipli cu rol încă incomplet elucidat: factori nervoși, hormonal (estrogenii, progesteronul, prolactina, androgenii, hormonul de creștere, cortizonul, insulina, oxitocina, lactogenul placentar etc.), prostaglandine etc. Factorii sunt interdependenți și interactivi, receptorii unora fiind induși sau blocați de alții.

Mamela este un organ „de așteptare”: indiferent de vârstă, dacă în organism se realizează anumite condiții, mamela crește și se dezvoltă (mamogeneză) și, dacă la acestea se adaugă altele, mamela devine secretantă (lactogeneză). Exemplu demonstrativ în acest sens îl oferă mamela bărbatului sau a nou-născutului, care se pot comporta asemănător mamelei adulte gestante.

Premisele răspunsului mamar la factorii care o influențează sunt hotărâte genetic: mamela este un receptor cu particularități genetice, care în condiții hormonale similare se traduc în riposte net individuale.

Ca aprecieri de ansamblu: estrogenii stimulează dezvoltarea epitelului canalicular, progesteronul a celui alveolar și se opune efectului proliferativ al estrogenilor; prolactina induce secreția laptelui; expulzia laptelui este determinată de oxitocină; suptul prin reflex hipotalamic determină post-partum secreția de prolactină și oxitocină și ajută la expulzia laptelui (galactokineză).

Subordonată în principal secreției estrogen-progesteronice, mamela suferă modificări ritmate de ciclurile mari (ce însoțesc etapele de sexualizare și perioadele dintre ele) sau mici (lunare) ale acestor hormoni, dar totodată are control și răspuns propriu la

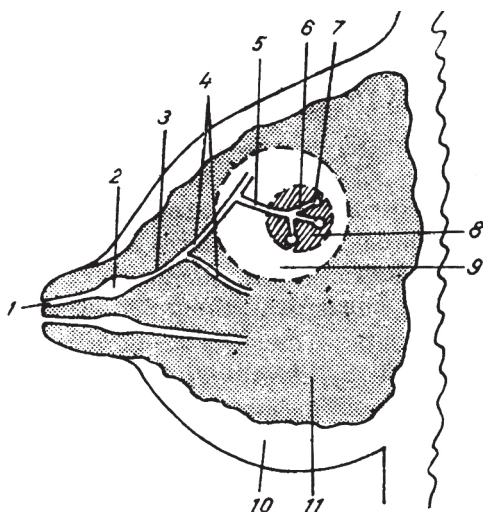


Fig. 66. Structura schematică a mamelei:

- 1 – por mamelonar; 2 – sinus lactifer;
- 3 – canale galactofore principale (ordinul I);
- 4 – canale galactofore interlobare (ordinul II);
- 5 – canale galactofore intralobare (ordinul III); 6 – canale galactofore intralobulare (terminale = alveolare); 7 – alveolă; 8 – lob mamar;
- 9 – lob mamar; 10 – țesutul adipos periferic;
- 11 – corpul glandei.

procesele hormonale locale – grăsimea mamară părând a fi diferită de cea din restul organismului, atât structural, cât și funcțional.

Examenul obiectiv al sânului

Din complexul metodelor de examen clinic, mamelei nu i se pot aplica decât inspecția și palparea; pentru ele sânul oferă: corpul mamelei, areola și mamelonul.

Mamela nou-născutului

Organismul nou-născutului, indiferent de sex, este impregnat cu hormoni placentari capabili să-i dezvolte mamela și să-i determine secreția.

Deși redusă în dimensiuni – diametru sub 1 cm – mamela nou-născutului apare cu lobii dezvoltăți, cu acinii secretori, stază sanguină și ușor edem, fenomene care o fac să fie ușor bombată, cu areole și mameloane roz-pal, iar la exprimare să exteriorizeze secreția lactată („lapte de vrăjitoare“).

Aceste transformări apar după 3-4 zile de la naștere și se amendează spontan după aproximativ două săptămâni, odată cu eliminarea efectelor depozitelor hormonale placentare.

Mamela în copilărie

După consumarea evenimentelor postnatale, glanda mamară redevine pasivă. Ea are structura mamelei în repaus: formată din 20-25 de „unități glandulare“ ale căror tubi se termină în mici dilatații alveolare la capătul distal, iar la capătul proximal se înmănunchează, formând o ușoară reliefare tronconică, în vârful căreia se deschide mamelonul. El apare circumscris de o zonă de tegument bogată în glande sudoripare, sebacee și muguri mamari rudimentari – areola.

Aspectul este comun ambelor sexe. Eventual, zona mamară poate fi reliefată la copiii supraponderali, prin depunere adipoasă.

Mamela în pubertate

La pubertate, numai la sexul feminin, prin intermediul hormonilor sexoizi ovarieni, se îndeplinesc condițiile necesare creșterii și dezvoltării glandei mamare. Fenomenul este pur morfologic, pasiv, neînsoțit de activitate fiziologică, secretorie, din partea glandei.

Creșterea și dezvoltarea se fac prin proliferarea epitelului canalicular: canalele cresc, se ramifică și formează diverticuli, viitoarele alveole secretorii. De asemenea, proliferază țesutul conjunctiv inter- și intralobular, cresc vascularizația stromei conjunctive și

permeabilitatea capilară, formându-se și un discret edem. Fenomenele sunt produse în principal de estrogeni. Totodată, se dezvoltă și țesutul adipos pre-, retro-, intra- și interlobular.

Fenomenele încep către vârsta de 11 ani și continuă progresiv până către 16-17 ani, dezvoltarea mamelei necesitând deci o prelucrare estrogenică de aproximativ 5-6 ani. La sfârșitul acestei perioade mamela este complet dezvoltată și capabilă de a fi pusă în postură funcțională, secretorie. De asemenea, prezintă caracteristicile estetice ce definesc femela adultă.

Mamela la adult

Continuarea secreției estrogenice până la menopauză nu face decât să întrețină dezvoltarea mamelei, pe care estrogenii au realizat-o deja în intervalul pubertății. Pe acest fond mamela, sensibilă la estrogeni, va reda, prin modificări somatice de amploare redusă, dar sesizabile, variațiile ciclice lunare ale acestora.

Investigată clinic, mamelei i se definesc prin inspecție și palpare: forma, volumul și consistența corpului, a mamelonului și areolei.

Diversitatea sânului normal este atât de mare încât există variații între indivizi și la același individ, de la un sân la altul, de la o vârstă la alta și chiar de la o fază menstruală la alta.

Sarcina și lactația, unică sau multiplă, sunt elemente ce prelucrează funcțional și morfologic sânii, punând în evidență adevărata lor misiune și, totodată, asigurându-le plenitudinea structurală.

Inspecția mamelei

Forma

La femeile tinere, nulipare, sânul, cu baza mai mult sau mai puțin etalată, poate avea formă tronconică (fig. 67 A) sau de calotă

sferică (fig. 67 B), cu tegumente întinse, subțiri, prin transparență lăsând să se întrezească uneori un fin desen vascular. Sânul dă impresia tonică, de tensiune.

Cu cât se avansează în vârstă și/sau cu cât alăptările sunt mai dese, cu atât ligamentele de susținere slăbesc, sânul își pierde forma și devine pendulant (fig. 67 C), atonic.

Pe tegumente, în special spre baza sânelui, apar deseori striuri sidefii mai mult sau mai puțin marcate, mai ales la femeile grase sau la cele care au alăptat.

Sânul se inspectează din față, pacienta stând în picioare, cu mâinile în șold, apoi cu ele ridicate deasupra capului sau la ceafă. Sânul normal apare la inspecție cu suprafața netedă, regulată.

Prezența unor boseluri, aderențe tegumentare, zbârcituri în „coajă de portocală” sau a eritemului circumscris dobândește semnificație patologică. Cu atât mai mult, ulceratiile tegumentare apărute pe o zonă mamelonată sau din contră, retractată.

Volumul

Ca și forma, volumul sânelui normal este extrem de variabil. O estimare aproximativă ar putea să-l încadreze, la sfârșitul pubertății, între valori medii: lățime 13 cm, înălțime 11 cm, grosime 6 cm sau, mai corect, relieful mamar măsoară până la 17 cm apreciat cu brațele ridicate deasupra capului.

Volumul sânelui nu este corelat cu talia sau cu greutatea: el depinde de configurația genetică și hormonală a fiecărui subiect în parte și chiar a fiecărui sân la același subiect; din acest motiv, în condiții de impregnație hormonală normală, putem constata:

- amastie: lipsa dezvoltării mamare uni- sau bilaterale;

- aplazie mamară: sâni reduși la o formațiune lenticulară areolomamelonară, lipsită de țesut glandular;

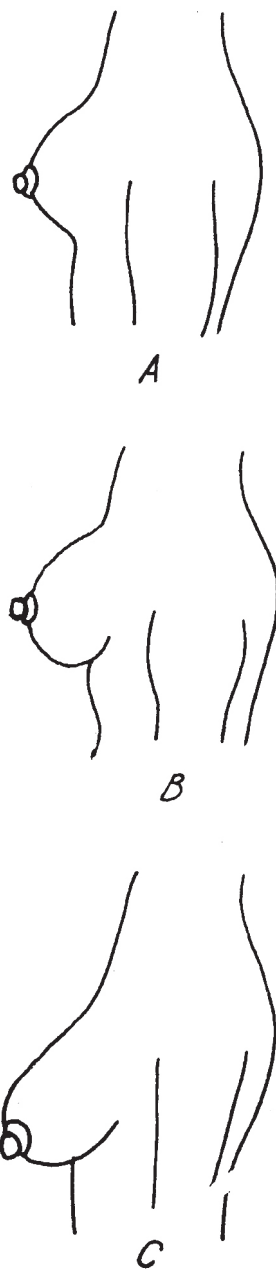


Fig. 67. Forme ale sânelui (A, B, C).

- micromastie: sâni mici;
- anizomastie: sâni dezvoltăți asimetric; este frecventă (în 78% dintre cazuri, după unele statistici), fiind mai evidentă la sânul stâng (fig. 68) o asimetrie accentuată, cu variații foarte mari de la un sân la altul sau modificări greu sesizabile;

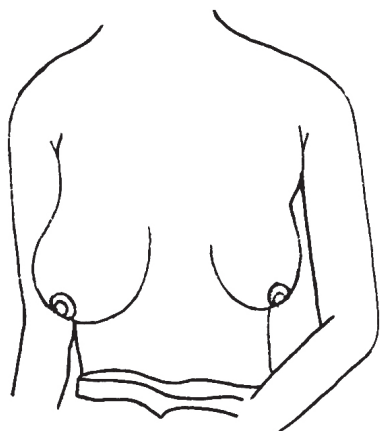


Fig. 68. Anizomastie.

- macromastie: volum exagerat de mare al mamelei, disproporționat față de talie și greutate, însoțită adesea de obezitate și înăpoiere mintală.

Volumul sânelui poate fi însă modificat patologic.

Dacă bolile care lipsesc sânul de hormoni care-i sunt necesari dezvoltării survin timpuriu, determină amastia sau dezvoltarea lui insuficientă, aplazia mamară; dacă survin după ce sânul a fost dezvoltat, determină micromastie prin involuția lui. Din această categorie de boli fac parte insuficiențele ovariene primitive, disgenetice (ovarele afuncționale, sindromul Turner etc.) și secundare (insuficiența hipofizară). În aceste cazuri, modificările de volum sunt proporționale cu intensitatea insuficienței

ovariene și pot fi corectate printr-un tratament substitutiv adecvat.

Unele amastii sunt însă consecința unor tulburări genetice, care interesează simultan ovarul și sânul (de exemplu în unele cazuri de sindrom Turner) sau numai mugurele mamar în exclusivitate. Cauze genetice – sărăcia *sit*-urilor de recepție – pot fi incriminate în unele aplazii mamare sau anizomastii care nu se însoțesc de modificări hormonale. Macromastiile pot fi interpretate, la rândul lor, ca determinate printr-o creștere a receptivității, prin îmbogățire genetică în *sit*-uri sau depunere anormală adiposă. Firește, în aceste cazuri tratamentele hormonale rămân inefficiente, singurul beneficiu putând fi dobândit prin plastică chirurgicală.

Creșterile unilaterale de volum sunt, în majoritatea cazurilor, produse de tumori. Sânul apare hipertrofiat global în tumorile difuze, uneori atingând volum monstros, ca în tumoarea phyloidă (proliferarea țesutului paleal) sau în cancerul encefaloid, alteori însă volumul este doar ușor modificat, sânul prezentând una sau mai multe boseluri (fig. 69).

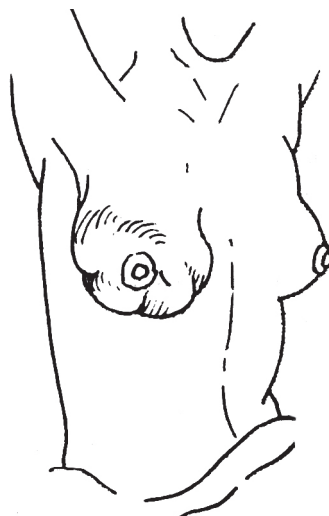


Fig. 69. Nodozități mamare.

Areola mamară

Este o zonă pigmentată, ușor depresionată, cu aspect brobonat, cu diametrul de 3-5 cm, centrată de mamelon. În structura sa intră mușchi, foliculi piloși, glande sudoripare și sebacee, precum și mugurii mamari atrofiați ale căror emergențe proemină, formând tuberculii Morgagni și Montgomery. Mușchii sunt circulari și longitudinali; la excitații (frig, tact, sucțiune, sex etc.) se contractă și încrețesc tegumentele areolei.

Mărimea, culoarea și troficitatea areolei se modifică în raport cu impregnația estrogenică și mai ales în sarcină. În insuficiențele estrogenice areola este mică și roz-palidă; din contră, impregnația estrogenică mărește areola și-i intensifică culoarea, făcând-o să vireze către cafeniu, maron închis, uneori chiar cu formare de cruste melanice. În plus, în sarcină, tuberculii Montgomery se hipertrofiază, iar în jurul areolei poate apărea o „areolă secundară” mai palidă care, deseori, la multipare, persistă și în afara sarcinii.

Areola poate fi sediul unor modificări patologice:

- tratamentele intense cu estrogeni pot determina hiperkeratoză melanică descuamativă;
- tumorile localizate sub- sau juxta-areolar, prin tracțiuni sau aderențe, o pot deplasa sau deforma;
- în boala Paget, la nivelul areolei apar fisuri, ulceratii, placarde crustoase, sângerări etc.

Mamelonul

Este o reliefare de formă tronconică, înalt de cca 1-1,5 cm, cu suprafață neregulată, zbârcită, de culoare asemănătoare areolei. Tegumentele sale au numai glande sebacee; este lipsit de țesut adipos, în schimb este

prevăzut cu fibre musculare capabile să-i crească turgescența. Este străbătut de 20-25 de canale – canalele galactofore extralobare – care se deschid prin orificii proprii la nivelul extremității mamelonului – porii galactofori.

Lipsa de dezvoltare a canalelor galactofore terminale face ca mamelonul să fie mic, aplizat sau invaginat, locul său fiind ocupat de o depresiune cu marginile răsfrânte înăuntru. Invaginarea mamelonului se poate produce și în tumorile aderențiale subiacente, boala Paget etc. Mamelonul prezintă erectibilitate la palpare, sucțiune sau în fazele actului sexual.

De-a lungul unei linii care ar uni jumătatea claviculei cu jumătatea arcadei inghinale, așa-zisa „linie a laptelui”, se pot dezvolta mameloane supranumerare (politelie) sau/și areole (polimastie), mamele atrofice, vestigii atavice a căror prezență atrage atenția asupra unei posibile tulburări digestive (fig. 70).

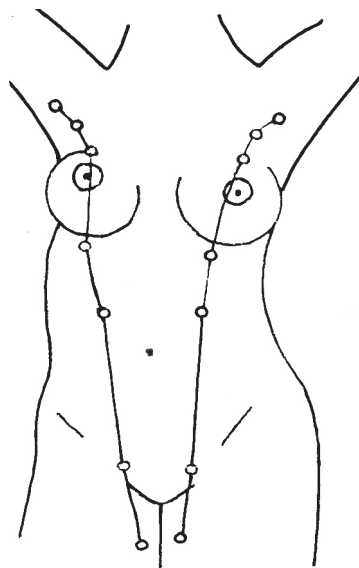


Fig. 70. „Linia laptelui” de-a lungul căreia se pot găsi mamele sau mameloane supranumerare.

Mamelele supranumerare pot fi și ele sediul unor modificări hormonale direct proporționale cu gradul lor de dezvoltare.

Palparea mamelei

Palparea mamelei necesită o tehnică corectă care să ofere informații cât mai multe și mai sigure.

Sunt recomandate mai multe procedee de poziționare a bolnavei:

- a) în ortostatism cu mâinile întinse de-a lungul corpului sau ridicate deasupra capului sau la ceafă, cu mâinile pe șold, cu mâinile pe umerii examinatorului apăsând pentru a contracta pectoralii sau opunându-se abducției brațului – manevra Tillaux (fig. 71);
- b) în poziție șezând cu mâinile plasate ca în ortostatism;
- c) în clinostatism dorsal;
- d) cu toracele aplecat înainte – poziție pendulantă.

Palparea poate și trebuie să îmbine diverse procedee, pentru ca datele semiologice să fie cât mai complete.

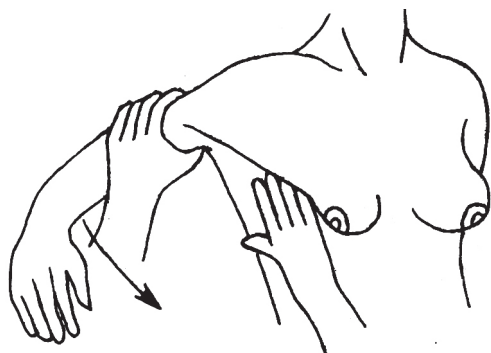


Fig. 71. Manevra Tillaux.

Palparea sânului înregistrează senzațiile rezultate din însumarea unor țesuturi moi, de consistență diferită și așezate într-o succesiune anumită: tegumente, grăsime, țesut glandular.

De fapt, mamela propriu-zisă flotează într-o pungă tegumentară bine căptușită cu grăsime, pungă care se strânge, subțindu-se, la nivelul mamelonului.

Palparea se face abordând întâi planurile superficiale, apoi pe cele profunde.

Palparea superficială culege informațiile de la nivelul tegumentelor și al țesutului adipos sau mamar de la suprafață; palparea profundă receptează informațiile țesutului mamar situat în adâncime.

Pentru teritorii mai mari palparea se execută cu palma întinsă și degetele alipite (fig. 72) încercând, după o palpăre superficială, să se pătrundă din ce în ce mai profund, prin comprimarea progresivă a mamelei, pe planul rezistent al toracelui. Pentru suprafețe circumscrise se palpează zone mici, cuprinse între degetele celor două mâini sau pensate între policele și index-mediul unei mâini.

Superficială sau profundă, palparea trebuie făcută sistematic, meticolos, centimetru cu centimetru, metodic. Se poate face fie în cercuri concentrice, de la mamelon către



Fig. 72. Palparea profundă a mamelei.

periferie (fig. 73), fie radial, pe direcții arbitrare dinăuntru în afară sau invers (fig.74), fie de la stern către marginea externă a marelui pectoral și de la claviculă în jos, la pliul sub-mamar (manevra Valpeau) (fig. 75).

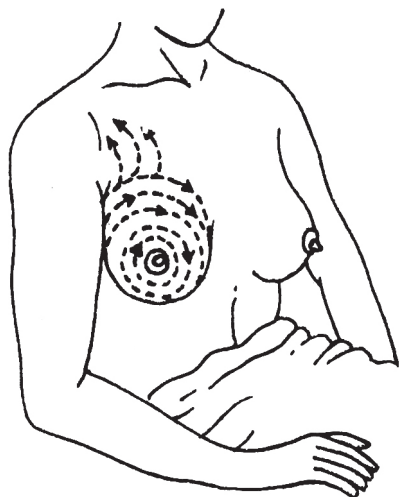


Fig. 73. Palparea concentrică a mamelei.

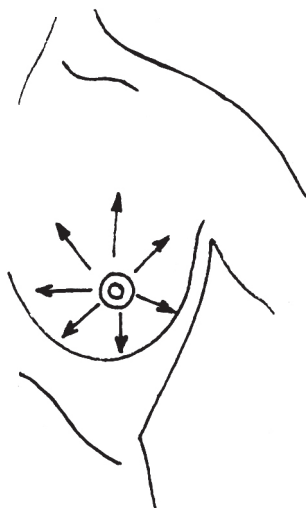


Fig. 74. Palparea radială a mamelei.

Chiar dacă fiecare medic își făurește propriul procedeu de abordare palpatorie a

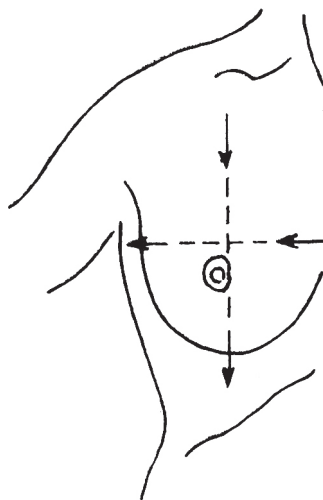


Fig. 75. Manevra Valpeau.

sânului, este bine să fie respectate următoarele reguli:

- a) în cadrul examenului general palparea sânului este obligatorie: cu atât mai mult atunci când există acuze mamare;
- b) trebuie examinate ambele mamele, chiar dacă se constată o modificare unilaterală;
- c) este bine să nu înceapă prin a examina sânul reclamat;
- d) sânii trebuie examinați în două momente diferite ale ciclului, în condiții de impregnare estrogenică diferită: la câteva zile după menstră (a 6-a – a 8-a zi de la menstruație) și la câteva zile premenstrual;
- e) examenul trebuie făcut cu multă circumspecție, menajând susceptibilitatea bolnavei;
- f) o atenție specială trebuie acordată cadranelor supero-extern, zonă în care densitatea țesutului mamar este deosebit de mare sau în care se pot prelungi până în axilă formațiuni glandulare aberante;

- g) trebuie examinați și ganglionii axilari, supra- și infraclaviculari;
- h) trebuie să se examineze sânul și mamelonul pentru a se constata eventual existența unei secreții (mamela secretantă);
- i) trebuie apreciată capacitatea erectilă a mamelonului, care este direct proporțională cu impregnarea estrogenică a subiectului;
- j) este bine ca examenul clinic al sânelui să fie coroborat cu investigația ginecologică – uterină –, alt receptor major al încărcării estrogenice.

Obiectivele palpării sânelui sunt:

- testarea sensibilității;
- consistența;
- starea diferitelor structuri care intră în componența sânelui: tegumente, țesut adipos, țesut mamar propriu-zis;
- sensibilitatea: sânul normal nu este dureros la palparea obișnuită.

• În hiperestrogenie, premenstrual, uneori cu câteva zile, alteori cu 10-12 zile înaintea menstriei, sânii devin sensibili spontan sau la palpare, sensibilitate cu variații individuale și chiar de la un ciclu menstrual la altul. Se produce o retenție hidrică generalizată, dar foarte accentuată mamar, evidențiind adesea impresiunile lenjeriei intime, și, de asemenea, o creștere a circulației locale. Excepțional, sensibilitatea se menține de-a lungul întregului ciclu, întreruptă doar câteva zile în timpul menstriei.

Durerea, independentă de ciclul menstrual, difuză sau localizată, permanentă dar cu intensificare progresivă până la paroxism, este caracteristică mastitelor difuze, abceselor mamare sau, mai rar, carcinomatoase.

Durerile palpatorii circumscrie și care corespund unor formațiuni cu caracter tumoral,

dureri variabile ca intensitate cu fazele ciclului – mai intense premenstrual – sunt caracteristice fibroadenoamelor mamare.

Tumorele neoplazice nu sunt dureroase, dar pot deveni, prin interceptarea unor filete nervoase, ramolisment infectat etc.

• Consistența sânelui depinde de predominanța țesutului care-l alcătuiește – conjunctiv, grăsos, canalicular etc. –, de vascularizația și încărcarea sanguină, de retenția hidrică. Variază, de asemenea, în raport cu zona palpată. În zona areolei, imediat sub tegumente, se palpează țesutul mamar deoarece lipsește țesutul adipos; cu cât ne îndepărtăm de areolă, grosimea paniculului adipos crește și consistența se modifică adecvat.

La femeile tinere, cu troficitatea țesutului normală, cu panicul adipos proporționat și impregnare hormonală bună, consistența este elastică, tensionată, uniformă.

La hiperestrogenice consistența se modifică în raport cu fazele ciclului: premenstrual sânii sunt tonici, fermi, turgescenți, pentru ca după menstră să revină la normal. Uneori aceste modificări sunt notabile, constituind așa-zisii „sâni în armonică“.

La hiperestrogenicele cu panicul adipos redus mamela apare alcătuită din formațiuni dure, dispersate, întreg sânul dând impresia unei pungi cu pietriș, sau din conglomerate formând placarde de mărimi diferite, situate cu predilecție în cadranul supero-extern sau spre axilă.

La femeile cu insuficiență ovariană primitivă (disgeneziile ovariene, anovariile chirurgicale etc.) sau secundară (insuficiență hipofizară) mamela are consistență moale, pufoasă (consistența țesutului adipos), țesutul mamar, redus, palpându-se doar regiunea subareolară.

La femeile care au alăptat mai mulți copii sau la vârstnice, țesuturile se relaxează, suspensoriile conjunctive slăbesc, sânul devine moale și pendulant.

La femeile bătrâne și emaciate punga tegumentară a sânului, faldurată și zbârcită, apare lipsită de conținut, aportul estetic rămânând fără suport.

• Prezența unor formațiuni tumorale în sân necesită descrierea lor amănunțită, descriere care trebuie să cuprindă:

- situarea lor: în tegument, în țesut adipos sau în parenchimul mamar;
- amplasarea lor topografică: pentru aceasta se împarte sânul în 4 sau 5 cadrane, conform schemelor din fig. 76;
- se descrie forma tumorii: ovală, rotundă cilindrică, alungită, neregulată etc.;
- se măsoară dimensiunile ei în centimetri, consemnându-se două sau trei diametre, după cum e cazul;
- se apreciază consistența formațiunii: moale, elastică, renitentă, dură; foarte dură, calcară, fluctuantă, chistică etc.;
- se estimează suprafața: regulată sau neregulată, cu boseluri etc.;
- se consemnează dacă este dureroasă sau nu la palpare;
- se specifică dacă volumul și sensibilitatea formațiunii suferă modificări legate de momentele ciclului menstrual;
- se menționează dacă formațiunea este aderentă sau nu de planurile superficiale sau profunde.

Pentru a constata aderența superficială, la piele, se controlează paralelismul cutelor tegumentare care se formează atunci când se pensează tegumentele între degete (fig. 77). În cazul aderențelor apare „semnul pliului”: tegumentele, de aspect pergamentos, pensate,

nu formează cute sau, dacă le formează, ele sunt rare și neregulate sau reduse la un șanț adânc.

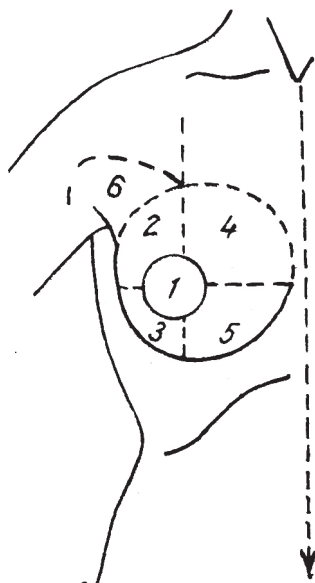


Fig. 76. Cadranele mamare:

- 1 – cadranul central sau median; 2 – cadranul supero-extern; 3 – cadranul infero-extern; 4 – cadran supero-intern; 5 – cadranul infero-intern; 6 – prelungirea axilară.

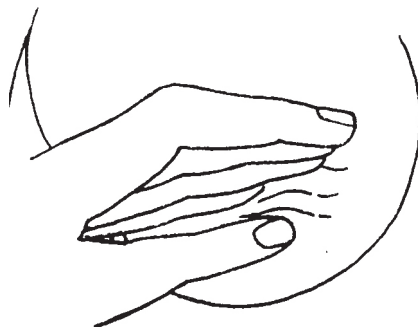


Fig. 77. Cutele tegumentare căutate pentru „semnul pliului”.

Pentru a evalua aderențele profunde, se rulează formațiunea, fixată între degete sau palmă, pe planurile profunde; se indică dacă

formațiunile sunt unice sau multiple, dacă se află în ambii sâni sau într-unul singur.

- Formațiunile solitare, dureroase, circumscrise sau difuze, dure sau fluctuente, cu eritem tegumentar, corespund abceselor mamare și excepțional mastitei carcinomatoase. În acest caz ganglionii axilari sunt palpabili și dureroși.

- Adenofibromul apare ca o formațiune tumorală solitară sau multiplă, variind ca dimensiune între cea a unui sâmbure de cireașă și nucă, rotundă, ovalară sau alungită, pe suprafața netedă sau boselată, fermă sau elastică, mobilă, indoloră, localizată frecvent în cadranul supero-extern, fără adenopatie satelită.

- Femeile cu hiperestrogenie prezintă frecvent, în ambii sâni, formațiuni nodulare numeroase, de mărime variabilă, dar în general mici, rotunde sau ovalare, netede, dure, dispersate sau conglomerate în placard. Sânul dă impresia unui sac cu alice. Prezența acestor formațiuni caracterizează maladia Reclus, maladia sclerochistică sau fibrochistică.

- Alte tumori benigne, de exemplu chistul mamar sau lipomul, nu prezintă particularități palpatorii care să permită diagnosticul lor. Pot fi bănuite pentru că sunt solitare, într-un singur sân, relativ mari, nedureroase, fără adenopatie satelită.

- Tumorile cu caracter malign prezintă palpatoriu unele particularități prin care devin suspecte. Sunt suspicionabile tumorile solitare, unilaterale, dure, nedureroase, neregulate, prost delimitate, tumorile aderente la planurile profunde sau/și superficiale, care șterg pliurile cutanate sau determină „coaja de portocală”, a căror dimensiune s-a mărit recent, care se însoțesc de adenopatie satelită și circulație superficială accentuată. De fapt, granița dintre tumorile mamare benigne și maligne este

dificil de stabilit clinic. Unii autori recomandă chiar ca orice tumoare mamară să fie considerată, până la proba contrarie, ca malignă. Reamintim că circumspecția trebuie păstrată chiar atunci când sânul este aparent normal, pentru că:

- tumorile al căror diametru este sub 1 cm nu pot fi descoperite palpatoriu;
- numai examenul histologic este în măsură să certifice benignitatea sau malignitatea formațiunii cercetate, dar și în acest caz trebuie avută certitudinea că a fost examinată întreaga formațiune (ceea ce practic este imposibil!).

Secreția mamară

Trebuie căutată la orice sân examinat, indiferent de vârstă sau de motivul examinării; de cele mai deseori pacienta nu-i cunoaște existența.

Examenul se face prin exprimarea mameleonului la baza sa – acolo sunt cisternele canalelor galactofore terminale – și apoi prin comprimări ale mamelei exercitate progresiv, începând de la bază.

Trebuie evitat examenul insistent, făcut fără menajamente. Extorcarea abuzivă a mameleonului reușește în final să exteriorizeze o picătură translucidă, produs al glandelor sebacee mameleonare, și firește fără semnificație patologică.

Atunci când există o scurgere mamelonară, ea trebuie definită după următoarele criterii:

- dacă este spontană sau provocată;
- dacă este uni- sau bilaterală;
- dacă este uni- sau pluricanaliculară;
- dacă este redusă sau abundentă, situație în care se definește ca galactoree sau galactoragie, după caracterul scurgerii;
- se consemnează caracterul scurgerii: apos, seros, incolor, opalin, citrin,

lactescent, sanguinolent (roșiată sau brun), purulent (cremos-galben-verzui-cenușiu).

Caracteristicile semiologice ale scurgerilor mamare sunt deosebit de importante pentru orientarea diagnosticului. Astfel:

- scurgerile mamare bilaterale, cu caracter lactescent, provocate sau spontane, totiporare sunt caracteristice tulburărilor hipotalamo-hipofizare (v. sindromul hiperprolactinic);
- scurgerile care interesează unul sau mai multe canale sunt translucide, alb-lăptoase, verzui sau cafenii, evocă ectazia galactoforică (dilația canalelor galactofore) și suprainfectarea lor;
- scurgerile unilaterale, uniporale, de obicei hemoragice sunt caracteristice papilomului solitar intragalactoforic.

Simptomatologia mamară

Acuzele subiective cu care sunt descrise tulburările sânelor acoperă o paletă largă, cu nuanțări variabile de la caz la caz și cu flucuații în cadrul aceluiași caz.

Sunt descrise: arsuri, furnicături, înțepături, tracțiuni, tensiuni, mâncărimi, dureri etc. Dintre ele selecționăm ca fiind mai utile pentru diagnostic congestiile și durerile mamare.

Congestiile mamare sunt cauza constantă a suferinței sânelor hiperestrogenice. Sunt bilaterale, uneori cu predominanță la un sân. Apar premenstrual și trec brusc, odată cu declanșarea menstriei. Precedă menstria cu 3-5 zile, mai rar cu o săptămână sau două; excepțional, congestiile încep după câteva zile de la terminarea menstriei, devenind cvasipermanente. Congestiile moderate sunt descrise ca o senzație de tensiune sau de hiperestezie a sânelor; când sunt intense, sânul dă senzația că este

umflat, că atâră greu, că este strâns, încorsetat, „gata să explodeze”; uneori până și contactul vestimentar este insuportabil.

Congestiile mamare sunt comune în displaziile mamare difuze, mastopatii fibrochistice sau fibroadenomatoase, mastoze secretante etc., boli având la bază hiperestrogenia sau dezechilibrul estroprogesteronic, precum și inflamațiile difuze (mastite difuze).

Durerile mamare – mastodiniile (*mastos* = sân, *odyne* = durere) sunt diferite ca localizare, intensitate, ritmicitate etc., în funcție de cauza determinantă:

- ca interesare, pot afecta ambii sâni sau un singur sân; mastodiniile bilaterale sunt caracteristice hiperestrogeniilor; cele unilaterale – mastitelor, abceselor, chisturilor sub tensiune etc.;
- ca localizare, pot fi generalizate sau circumscrise. În mastopatiile hiperestrogenice durerile sunt, de regulă, difuze; la fel în mastite. În abcesul mamar sau chisturile sub presiune, durerile sunt localizate.

Adesea, durerile congestive sunt localizate cu predilecție în cadrul supero-extern, zonă bogată în țesut mamar.

Uneori durerile sunt mamelonare, consecință a afectării ductelor terminale sau iradierii.

Ca intensitate, gama mastodiniilor variază de la simpla jenă apărută provocat, până la durerea intensă și spontană, durere care stânjenește activitatea și odihna bolnavei.

Iradieria durerilor – durerea poate rămâne localizată, fără iradiere, sau poate iradia în axilă, umăr, gât, articulația cotului, braț, stern etc.

Cronologia durerii

Durerea poate fi :

- continuă, cu sau fără exacerbări, ca în mastite, abces mamar etc;

- premenstruală cu dispariție intra- și intermenstruală, așa cum se întâmplă în hiperestrogenii;
- intermenstruală sau chenzinală, de asemenea în hiperestrogenii, odată cu ovulația.

În ceea ce privește durerea, trebuie subliniat că nu există paralelism între caracterele durerii și gravitatea bolii care o determină, chiar invers.

*

Din examenul clinic al mamelei, pentru patologia mamară sunt de reținut acuzele subiective și/sau depistarea unor modificări structurale ale mamelei.

Semnele clinice sunt doar orientative, rămânând ca descifrarea și diagnosticul să fie stabilite printr-o serie de examene paraclinice în care sunt necesare mamografia, ecografia și termografia mamară, examenul morfopatologic și, uneori, hormonologic.

Sânul în sarcină

Sarcina creează toate condițiile pentru intensificarea creșterii și dezvoltării sânelui, precum și pentru instalarea secreției. Sarcina prilejuiește eliberarea în exces a tuturor hormonilor și factorilor mamogeni și lactogeni: estrogenii, progesteronul, cortizolul, hormonul de creștere, tiroxina, insulina, prolactina. Sub acțiunea acestor hormoni au loc: proliferații ale structurilor canaliculare care cresc în grosime, lungime și se ramifică; diferențieri ale elementelor alveolare; proliferații ale țesutului conjunctivo-vascular adiacent; diminuarea stratului adipos pre- și retromamar.

Toate aceste transformări modifică în mod caracteristic aspectul sânelui:

- este remarcabilă creșterea de volum; rapidă în primele 10 săptămâni, apoi

lentă în următoarele 2-4 săptămâni, pentru a se intensifica din nou până la naștere, când poate ajunge de 3-4 ori mai mare;

- tegumentul apare subțiat, întins, prin transparența sa evidențiindu-se un desen venos pronunțat – rețeaua Hurter;
- areola mamară crește în diametru (ajungând până la un diametru în medie de 5 cm), se hiperpigmentează, iar glandele mamare accesorii din areolă – tuberculii Montgomery – devin puternic reliefate; în jurul areolei poate apărea o zonă concentrică, roz-pal, formând o adevărată areolă secundară;
- mamelonul se hipertrofiază și se hiperpigmentează;
- consistența glandei mamare se modifică, țesutul adipos premamar se reduce și permite un contact mai intim al mâinii palpatoare cu țesutul subtegmentar, canalele sunt hipertrofiate, alveolele dezvoltate, circulația activată, țesutul conjunctiv proliferat, retenția hidrică crescută; toate acestea dau o senzație palpatorie de organ destins, sub tensiune, renitent, grunjos;
- la examinare, începând din a doua jumătate a sarcinii, uneori mai devreme, din luna a 2-a, apare secreția de colostru, transsudat ce conține epitelii descumate, celule fagocitare, granulații refringente.

Post-partum și după încetarea alăptării, mamele revine treptat la starea antepartum, păstrând însă unele stigmatice ale transformărilor parcurse. Este motivul pentru care la femeile cu sarcini și alăptări numeroase sânii sunt moi, pendulanți, bogați în țesut mamar, cu desenul vascular pronunțat, cu vergeturi sidefii, areolă mare și pigmentată, uneori cu areolă secundară.

În alveole și canalicule poate rămâne încărcată o cantitate de lapte, se pot forma mici dilatații chistice, procese care modifică unitatea structurală a glandei, dându-i caracter distrofic. Deseori, aceste chisturi alveolare fac să persiste mult timp o secreție lactată spontană sau provocată.

Prezența sarcinii și a lactației în antecedente pare a scădea posibilitatea apariției transformărilor maligne.

Sânul la menopauză

La menopauză, estrogenii și progesteronul, factorii principali ai structurii și troficității mamare, dispar. În consecință, mamela

involuează prin atrofia țesutului glandular propriu-zis – acini și canalicule – și prin reducerea cantitativă a țesutului conjunctiv. În schimb, proliferază țesutul elastic, iar spațiile golite sunt umplute cu țesut gras. În consecință:

- volumul mamelei scade considerabil, uneori reducându-se la un disc fibros submamelonar și aderent lui;
- ligamentele de susținere și cloazonările dispar prin resorbția țesutului conjunctiv, sânul devenind moale și flasc, pendulând într-o pungă tegumentară largă și cutată.

ROLUL HORMONILOR ÎN METABOLISMELE INTERMEDIARE

Intervenția hormonală în procesele metabolice reprezintă o regulă ce are drept rezultat echilibrul anabolism/catabolism, echilibrul fiind astfel expresia normalității funcționale endocrine.

Dezechilibrul este motivat, în majoritatea cazurilor, de un joc inadecvat al secrețiilor endocrine, excesul sau minusul hormonal, unic sau multiplu, determinând reacții metabolice specifice și conduită terapeutică caracteristică.

Astfel, fiecare boală endocrină are coloratura sa metabolică, intensitatea modificărilor fiind direct proporțională cu gradul dereglării hormonale și cu durata de expunere a organismului la excesul sau sevrăjul hormonal.

Dereglările metabolice induc complicații a căror evoluție poate recunoaște un prognostic malefic, ades mai grav decât al bolii endocrine generatoare. Cunoașterea complicațiilor metabolice hormonal induse sau perspectiva instalării lor oferă specialiștilor pârghiile unei terapii preventive adecvate sau ale unei terapii curative la subiect, timpuriu instalată.

Rolul hormonilor în metabolismul glucidic

Reglarea homeostatului glicemic prin diferite mecanisme, incluzând atât căile de sinteză cât și de metabolizare, implică intervenția

mai multor hormoni, cu efect hiperglicemiant sau hipoglicemiant.

Principalul hormon hipoglicemiant este *insulina*, care scade nivelul glucozei plasmatice ca urmare a acțiunilor sale la nivelul ficatului, mușchiului și țesutului adipos.

- Acționând la nivel hepatic, insulina crește glicogenogeneza prin activarea glicogensintetazei și crește glicoliza prin activarea enzimelor glucokinază, fosfofructokinază și piruvatkinază, precum și a enzimelor ciclului Krebs – piruvathidrogenaza și citratsintetaza; totodată, hormonul activează șuntul pentozofosfat prin stimularea enzimelor acestuia (glucozo-6-fosfat-dehidrogenază și 6-fosfogluconat dehidrogenază), cu producerea de NADPH_2 . În plus, insulina scade producția hepatică de glucoză, inhibând atât glicogenoliza (prin inhibarea enzimei glicogenfosforilază) cât și gluconeogeneza (scăzând activitatea enzimelor acesteia – piruvatcarboxilgaza, fosfoenolpiruvatcarboxikinaza, fructozo-1-6-difosfataza și glucozo-6-fosfataza).

- La nivelul țesutului muscular insulina scade glicogenoliza și crește transportul glucozei prin membrana celulară, în acest compartiment glucoza fiind transformată în energie mecanică și/sau depusă ca glicogen (depozit energetic de rezervă).

– Sub acțiunea insulinei, glucoza din țesutul adipos este transformată în acizi grași și depusă ca trigliceride de rezervă, devenind factor hotărâtor în acumularea ponderală.

În condițiile carenței absolute sau relative de insulină, cum se întâmplă în diabetul zaharat, apare hiperglicemia. Anularea mecanismelor de reglare glicemică induce:

a) la nivel hepatic, creșterea producției de glucoză datorită augmentării glicogenolizei și gluconeogenezei concomitent cu scăderea glicolizei și glicogenogenezei, precum și a șuntului pentozofosfat;

b) la nivel muscular scade intrarea glucozei în celule și, concomitent, depunerea ei ca glicogen și crește glicogenoliza; ca urmare, utilizarea periferică a glucozei se reduce, aceasta fiind accentuată și de acumularea de intermediari de acizi grași, care diminuează la rândul lor fosforilarea glucozei;

c) la nivelul țesutului adipos glucoza nu mai este transformată în acizi grași și depusă ca trigliceride.

Consecința logică a tuturor acestor modificări este creșterea nivelului glucozei sanguine și crearea statusului morbid.

Acțiuni metabolice similare insulinei au factorii insulin-like (IGF), dar efectele lor sunt mult mai slabe; astfel, IGF-urile stimulează intrarea glucozei în celule și oxidarea ei, precum și transformarea glucozei în lipide.

Efecte hipoglicemiente prezente, dar lipsite de semnificație, au androgenii care cresc glicogenogeneza și scad cetogeneza (efect antidiabetic), precum și hormonii hipofizari: TSH – crește oxidarea glucozei pe seama șuntului pentozofosfat – și ACTH – activează captarea de glucoză în mușchi.

Majoritatea hormonilor cu efecte pe metabolismul glucidic sunt, însă, *hiperglicemianți*, contracarând acțiunile insulinei,

motiv pentru care au fost denumiți hormoni de „contrareglare“. Principalii hormoni de „contrareglare“ care se descarcă în condiții de hipoglicemie sunt catecolaminele, glucagonul, glucocorticoizii și STH-ul.

A. *Catecolaminele* (în special adrenalina) au efect hiperglicemiant prin activarea glicogenolizei și gluconeogenezei hepatice, a glicogenolizei musculare și adipoase. Inhibiția prin efect α_2 a secreției de insulină reduce consumul de glucoză sanguină de către țesuturile periferice, aceasta rămânând disponibilă pentru sistemul nervos. Descărcările de catecolamine din feocromocitom pot induce modificări ale homeostatului glicemic de tipul toleranță inadecvată la glucoză și creșterea glicemiei à jeun.

B. *Glucagonul*, după legarea de receptorii specifici de pe suprafața membranei hepatocitare, crește producția hepatică de glucoză prin glicogenoliză și gluconeogeneză. Glucagonul produce efecte litice numai asupra glicogenului hepatic, nu și asupra celui muscular. Hormonul activează, prin intermediul sistemului adenilatciclază-AMPC, fosforilazkinaza, enzima care eliberează glucoza din glicogen.

Tot prin creșterea concentrației intracelulare a AMPC, glucagonul activează piruvatcarboxilaza și fructozo-1-6-difosfataza, enzime ale gluconeogenezei. Gluconeogeneza indusă de glucagon este principalul proces prin care se realizează creșterea producției hepatice de glucoză în timpul postului prelungit, al efortului muscular sau în diabetul zaharat dezechilibrat.

Rolul fiziologic major al glucagonului este de a realiza, prin interacțiune cu insulina, o concentrație sanguină a glucozei suficientă ca să asigure aportul necesar de glucoză diverselor țesuturi și în special celui cerebral,

în condițiile unui turnover foarte variabil al glucozei impus de multitudinea situațiilor la care poate fi expus organismul. Efectul hiperglicemiant al hormonului este însă de scurtă durată (30 de minute) datorită stimulării indirecte de către glucagon a secreției de insulină care-i inhibă efectul glicogenolitic și gluconeogenetic.

Glucagonomul, tumoarea pancreatică insulară hipersecretantă de glucagon, se manifestă clinic printr-un complex de semne și simptome incluzând și hiperglicemia.

C. *Glucocorticoizii* sunt hormoni cu importante acțiuni metabolice; în condiții fiziologice ei stimulează gluconeogeneza pe seama proteinelor și scad utilizarea periferică a glucozei, fiind hormonii hiperglicemianți ce asigură necesarul de glucoză pentru creier în condiții de inaniție. Secreția în exces sau aportul crescut al glucocorticoizilor induce hiperglicemie prin mai multe mecanisme:

- activarea absorbției intestinale a glucozei;
- inhibarea hexokinazei, enzima ce catalizează fosforilarea glucozei la glucozo-6-fosfat, formă sub care este utilizată intracelular ca material energetic și pentru sinteza glicogenului; ca urmare, glucoza nu intră în celule, ci rămâne în circulație, utilizarea ei periferică fiind scăzută;
- activarea glucozo-6-fosfatazei, enzima care desface esterul glucozo-6-fosfat, format în procesul de degradare a glicogenului, cu eliberarea glucozei în circulație; în plus, numai o mică parte din esterul glucozo-6-fosfat sintetizat din acidul piruvic prin gluconeogeneză este transformat în glicogen, cea mai mare parte descărcându-se în circulație ca glucoză;
- creșterea producției hepatice de glucoză atât prin creșterea substratului –

aminoacizii rezultați din degradarea proteinelor tisulare – cât și prin activarea enzimelor gluconeogenetice – fosfoenolpiruvat-carboxikinaza și glucozo-6-fosfataza. În plus, glucocorticoizii exercită acțiune permisivă pe efectul gluconeogenetic al glucagonului și catecolaminelor.

Consecința acestor efecte este apariția apariția toleranței inadecvate la glucoză sau a diabetului steric.

D. *Hormonul de creștere (STH)* are la rândul său acțiune hiperglicemiantă prin mecanisme multiple:

- scade utilizarea periferică a glucozei prin scăderea transportului transmembranar al acesteia și diminuarea glicolizei, concomitent cu creșterea disponibilului celular de acetylCoA provenită din catabolismul acizilor grași;
- crește gluconeogeneza în ficat și mușchi pe seama acizilor grași și alaninei;
- determină rezistență periferică la acțiunea insulinei prin antagonizarea ei periferică – formarea de complexe insulin-receptor nedisociabile – deși stimulează secreția insulinei atât direct, prin stimularea celulei β -pancreatice, cât și indirect, prin hiperglicemie. În acromegalie homeostatul glicemic este perturbat, apărând toleranță inadecvată la glucoză sau chiar diabet zaharat în 10% dintre cazuri.

Prolactina are efecte metabolice similare hormonului de creștere, dar mult diminuate.

E. Și alți hormoni intervin în reglarea homeostatului glicemic. Astfel, *hormonii tiroidieni* acționează asupra metabolismului glucidic fie direct, fie modulată de alți hormoni, îndeosebi catecolamine și insulină. Ei potențează acțiunea glicogenolitică și

hiperglicemiantă a epinefrinei, prin creșterea activității sistemului adenilatciclază-AMPc. În doze mici, stimulează sinteza hepatică de glicogen în prezența insulinei (potențează efectul insulinei); dimpotrivă, dozele mari cresc glicogenoliza hepatică, cu reducerea conținutului hepatic de glicogen.

Hormonii tiroidieni cresc absorbția intestinală a glucozei și a galactozei și captarea glucozei la nivelul țesutului adipos și muscular, potențând astfel efectul insulinei. În doze mari cresc însă degradarea insulinei, crescând astfel necesarul de insulină exogenă la un pacient diabetic ce asociază hipertiroidie.

Dozele crescute de hormoni tiroidieni stimulează gluconeogeneza, prin creșterea furnizării de precursori, respectiv lactat și glicerol, precum și prin creșterea activității unor enzime hepatice de tip piruvat-carboxilaza, fosfoenolpiruvat-carboxikinaza și glucozo-6-fosfataza.

Ca urmare a acestor efecte, pacienții hipertiroidieni vor prezenta hiperglicemie cu scăderea sensibilității la insulina exogenă, iar hipotirodienii, dimpotrivă, hipoglicemie și rezistență scăzută la post alimentar.

Efecte hiperglicemiante poate avea și o serie de *hormoni gastrointestinali*, cum sunt secretina, neurotensina, VIP și bombesina, iar dintre hormonii sexuali, progesteronul are efect de scădere a toleranței la glucoză.

Afecțiunile endocrine însoțite de hiperglicemie sunt cele în care există fie un deficit al hormonilor hipoglicemianți (diabetul zaharat), fie un exces al celor hiperglicemianți: acromegalia, glucagonomul, feocromocitomul, sindromul Cushing, tireotoxicoza, sindromul Verner-Morison etc. Evoluția îndelungată a afecțiunilor datorate excesului hormonilor hiperglicemianți poate duce, după

o fază de stimulare funcțională a pancreasului endocrin, la epuizarea prin suprasolicitare a rezervelor pancreatice de insulină, cu transformarea diabetului steric, acromegalic etc. în diabet zaharat pancreatic.

Se descrie de asemenea o serie de sindroame endocrino-genetice în care incidența diabetului zaharat este crescută, precum sindromul Turner și Klinefelter, pseudoparatiroidismul și sindromul Achard-Thiery (diabetul femeilor cu barbă). Eventuala asociere a insuficiențelor endocrine – tiroidiană și/sau corticosuprarenală – cu diabetul zaharat este cel mai ades motivată de factorul etiologic – patologia autoimună.

Hiperinsulinismul sau deficitul hormonilor hiperglicemianți (în boli precum boala Addison, insuficiența hipofizară, hipotirodie) duce la apariția sindroamelor hipoglicemice (vezi sindromul hipoglicemic).

Rolul hormonilor în metabolismul proteic

Pe piața metabolică a organismului, sinteza și degradarea proteinelor recunoaște un control multifactorial, predominant hormonal, balanța proteică și echilibrul său fiind asigurate fie de raportul cantitativ între hormonii anabolici și catabolici, fie de ambiguitatea indusă de doze a altora.

– Unul dintre cei mai importanți hormoni activatori ai sintezelor proteice este *hormonul de creștere (STH)*, care activează bilanțul azotat scăzând concentrația plasmatică și eliminările urinare de uree și aminoacizi. STH-ul stimulează transportul intracelular al aminoacizilor, crește sinteza intracelulară de ADN, ARN și peptide, crește capacitatea de sinteză a

ribozomilor și activitatea enzimelor implicate în sinteza proteică, elemente ce favorizează creșterea și multiplicarea celulară, activarea formării și excreției de hidroxiprolină și sinteza de poliamide, factor important de creștere. Activarea sintezei proteice are loc predominant în anumite țesuturi: cartilaj, mușchi, oase, ficat, piele, adresându-se în mod specific anumitor proteine (de exemplu celor musculare), dar nu este influențată sinteza de proteine la nivelul creierului. În perioada prepuberală și puberală STH-ul stimulează dezvoltarea și multiplicarea celulară, contribuind la creșterea organismului, efectele stimulatorie realizându-se prin intermediul somatomedinelor, a căror producție și eliberare este activată de STH.

Respectând mecanismul, secreția excesivă a STH-ului apărută înaintea închiderii cartilajelor de creștere epifizo-diafizare duce la exacerbarea taliei prin accentuarea creșterii liniare, în timp ce excesul apărut la adult după închiderea cartilajelor de creștere duce la creșterea în grosime a osului pe seama țesutului subperiostal și la megalizarea masei viscerale. Deci, instalarea pubertății și închiderea cartilajelor de creștere induc tabloul clinic diferit al excesului de somatotrop – acromegalia și gigantismul – sau îmbinarea celor două grupe simptomatice – giganto-acromegalia.

– Acțiuni la fel de importante asupra metabolismului proteic au și *hormonii tiroidieni*, care stimulează sinteza a numeroase proteine structurale, enzime, hormoni și, în final, au drept rezultat creșterea și dezvoltarea organismului. Efectele asupra metabolismului proteic sunt ambigue, depinzând de starea metabolică a organismului și de valorile hormonilor tiroidieni. În doze moderate ei stimulează

sinteza de proteine, scăzând excreția de azot, iar dozele mari inhibă sinteza proteică și cresc concentrațiile de aminoacizi liberi în plasmă, mușchi și ficat, efectul catabolic fiind evident și impresionant la pacienții hipertiroidieni. Pentru un răspuns deplin de creștere la acțiunea hormonului somatotrop sunt necesare doze optime de hormoni tiroidieni. La organisme imature creșterea este întârziată și dizarmonică în hipotiroidism, restabilită de dozele substitutive prin crearea statusului de eutiroidie și inhibată de dozele excesive.

Nu toate acțiunile hormonilor tiroidieni asupra metabolismului proteic sunt stimulatorie, ei având direct proporțional cu valoarea plasmatică rol inhibitor asupra secreției de TSH, a sintezei de fibroblast-glicozaminoglicani și în sinteza unor proteine hepatice.

– Hormoni cu importante și definitorii efecte anabolice proteice sunt *androgenii*, care acționează în special asupra proteinelor musculare și tramei proteice a osului, stimulând osteogeneza și dezvoltarea masei musculare și reținând oligoelementele și azotul necesare pentru sintezele proteice. Sub acțiunea lor masa musculară își mărește volumul (hipertrofie) – efect cantitativ – concomitent crescând forța și durata contracției musculare – efect calitativ –, iar la nivelul osului dezvoltă trama proteică și extinde plaja de depunere a cristalului osos. Androgenii influențează procesul de creștere a organismului, dezvoltând masa somatică și având o acțiune stenică și trofică generală; în doze mici ei stimulează sinteza proteică și diviziunea celulară la nivelul cartilajelor de creștere accelerând progresia staturală, iar în doze mari grăbesc maturarea și închiderea acestora și, consecutiv, minusul statural. Proprietățile anabolizante ale androgenilor

stau la baza utilizării steroizilor de sinteză ca medicație în situații clinice caracterizate prin bilanț azotat negativ, dar și ca medicație de dopaj la sportivi, deoarece utilizarea prelungită și în cantități mari produce hipertrofii musculare importante și creșterea performanțelor musculare.

Estrogenii au la rândul lor efecte trofice și de stimulare a mitozelor, dar limitate la nivelul țesuturilor estrogen-dependente, câștigate și menținute pe întreg parcursul sexualizării hormonale, diminuate sau anulate la menopauză.

– *Insulina* exercită acțiuni majore anabolice proteice manifestate prin stimularea transportului aminoacizilor în celule și încorporarea lor în proteine. Hormonul activează sinteza de ARN și proteine la nivel ribozomal și mitocondrial, atât direct, prin activarea transcripției și a formării de legături peptidice, cât și indirect, prin stimularea fosforilării oxidative, cu furnizarea energiei necesare. Sinteza proteică are loc cu viteză crescută în special în ficat, pancreas și intestin. Concomitent, hormonul inhibă degradarea proteinelor, blocând activitatea enzimelor proteolitice.

– *Glucocorticoizii* sunt hormoni emina-mente catabolici pe metabolismul proteic, inhibând sinteza și ducând la degradarea proteinelor de la nivelul mușchiului, osului, țesutului conjunctiv și limfatic. Doar la nivel hepatic glucocorticoizii, prin inducție enzimatică, activează transportul de aminoacizi și sinteza de acizi nucleici, proteine și enzime. În sindromul Cushing, ca urmare a excesului de cortizol, metabolismul proteic se va caracteriza prin intensificarea catabolismului. Aminoacizii rezultați prin catabolizarea proteinelor tisulare ajung în cantități crescute la ficat, unde transaminaza hepatică (activată de cortizol) degradează aminoacizii glucofor-

matori la acid piruvic, iar pe cei cetoformatori până la acid α -cetoglutaric, propionic și β -hidroxibutiric. Ca urmare a intensificării dezaminărilor se vor elibera și cantități crescute de amoniac. Producții rezultați din dezaminarea hepatică vor fi oxidați în cea mai mare parte în ciclul Krebs și vor fi folosiți în mai mică măsură în resinteza proteică. În condițiile excesului cortizolic este afectat ciclul Krebs, de aceea excesul de acid piruvic va lua calea inversă Embden-Meyerhoff resintetizând glicogen. În felul acesta, materialul rezultat din distrucția proteică va fi transformat în glucide. Excesul de cataboliți rezultați din dezaminarea aminoacizilor cetoformatori, neputând fi metabolizat în totalitate în ciclul Krebs, va lua calea sintezei de grăsimi (lipogeneză), iar surplusul de amoniac va fi transformat în uree, acid uric și azot neproteic și eliminat prin urină. Enumerarea acțiunilor induse de glucocorticoizi sintetizează dubla lor performanță – catabolism intens și antianabolism proteic dirijat însă spre glucide și lipide.

Consecințele clinice ale mobilizării de proteine, ale acțiunii catabolice și antianabolice ale glucocorticoizilor în exces sunt:

- topirea maselor musculare cu astenie fizică consecutivă;
- osteoporoză, prin topirea tramei proteice a osului cu diminuarea plajei osteoide, deci incapacitatea fixării calciului;
- apariția la nivelul tegumentului a vergeturilor roșii-violacee datorate mobilizării proteinelor tisulare dermice și pierderii de collagen;
- vasele, în special cele mici, pierd proteina cimentului intercelular, ceea ce explică fragilitatea vasculară cu sindrom hemoragipar;

- globulele albe își pierd și ele proteinele și în felul acesta sunt distruse, ceea ce duce la scăderea capacității de apărare a organismului și creșterea globulinelor, care sunt transformate hepatic în angiotensinogen – factor ce contribuie la apariția hipertensiunii arteriale.

Efectele catabolice și antianabolice proteice ale cortizolului pot fi interferate însă de hormonii androgeni adrenali, care au puternice acțiuni anabolice proteice. Aceasta explică de ce striurile violacee sau alte manifestări de distrucție proteică pot lipsi sau pot fi foarte discrete în formele de sindrom Cushing în care există o secreție crescută de androgeni; manifestările induse de hiper-corticism asupra balanței proteice sunt diferite în funcție de singularitatea intoxicației cortizolice – cum este în hiperkortizolismul iatrogen – unde intensitatea este maximă față de formele endogene, în care o parte din fenomene este contracarată în măsură diferită, direct proporțional cu cantitatea de androgeni asociată.

– *Catecolaminele* acționează la nivel muscular unde scad degradarea proteinelor, dar cresc oxidarea lanțurilor aminoacidice cu creșterea conținutului mușchiului în amoniac – din care se formează glutamatul și glutamina. Catecolaminele cresc, de asemenea, nivelul plasmatic al acidului uric.

Bolile endocrine caracterizate prin bilanț azotat negativ sunt fie cele în care există un exces al hormonilor catabolizanti proteici (sindromul Cushing, tireotoxicoza), fie cele în care există un deficit al hormonilor anabolizanti (insuficiența corticosuprarenală, insuficiența hipofizară, diabetul zaharat insulinodependent) etc.

Principalele afecțiuni endocrine în care predomină anabolismul proteic și bilanțul azotat este pozitiv sunt cele datorate hipersecreției de STH (acromegalia și gigantismul) sau androgeni (sindroamele de androgenizare).

În insuficiența tiroidiană bilanțul azotat este pozitiv ca rezultat a unei metabolizări proteice mult diminuate față de o sinteză scăzută.

Rolul hormonilor în metabolismul hidroelectrolitic

Component majoritar, esențial și indispensabil al organismelor vii, apa este mediul în care se desfășoară toate reacțiile chimice, biochimice și metabolice, reacții care asigură constanța homeostatică a mediului intern. Substratul hidric al organismului variază în funcție de sex și vârstă, fiind mai mare la bărbați (50-70% din greutatea corporală față de 45-65% la femei) și la nou-născuți (75% din greutatea corporală, procent care scade cu vârsta).

Apa totală din organism este repartizată în două compartimente – celular și extracelular – separate prin membrane semipermeabile, care permit schimburile hidroelectrolitice în condițiile menținerii stabilității compoziției chimice a fiecărui sector lichidian. Sectorul intracelular este creditat cu 60% din totalul lichidelor organismului, însă conținutul hidric al diverselor tipuri de celule este diferit, după cum diferit este și bagajul ionic al lichidelor celulare din diverse țesuturi. Electroliții cel mai bine reprezentați în celule sunt potasiul, magneziul și anionii fosfați.

Lichidele celulare reprezintă peste 30% din totalul apei organismului și sunt repartizate în

mai multe compartimente. Compartimentul intravascular, constituit din plasmă, reprezintă aproximativ 4% din greutatea corporală și are o compoziție ionică bine cunoscută, cationul dominant fiind sodiul, iar anionul cel mai bine reprezentat fiind clorul. Compartimentul interstițial constituie locul unde au loc cele mai importante interschimburi de substanțe plasmă-celulare; el reprezintă 75% din totalul lichidelor extracelulare și are o compoziție ionică similară plasmăi. În sfârșit, se descrie un compartiment transcelular – ce cuprinde lichidele sinoviale și seroase – precum și un compartiment hidric al țesutului conjunctiv dens ce reprezintă aproximativ 10% din greutatea corporală. Dintre electroliții prezenți în organism, alături de calciu, magneziu și fosfor, cationii sodiu și potasiu dețin importante și variate roluri fiziologice.

Sodiul (natriul, Na) este elementul prezent în toate umorile și lichidele organismului, cu predominanță în sectorul extracelular. Repartiția sodiului este inegală, din totalitatea celor 4000 de mmol (4200 mEq/kgc) prezenți în organismul unui adult normal, 98% se află în sectorul extracelular (din care 45% în oase) și numai 2% în celule. Reprezentând 90% din totalul cationilor extracelulari, Na se găsește în plasmă în concentrație de 143 mEq/l, în lichidele interstițiale în concentrație de 137 mEq/l iar în celule concentrația sa variază între 10 și 37 mEq/l. Din totalul Na din organism 70-76% este interschimbabil în decurs de 24 de ore.

Aportul de sodiu se face prin alimente și apă potabilă, în special sub formă de NaCl. Nevoia zilnică de sare pentru un adult normal este de 3-5 g.

Absorbția sodiului se realizează activ de-a lungul întregului intestin, dar predominant în

jumătatea distală a ileonului, absorbția coexistând cu o secreție activă de Na. Natriul absorbit ajunge prin circulația portă și limfatică la ficat, unde o parte este reținută pentru necesitățile proprii, iar restul trece în circulația sistemică și apoi în lichidul interstițial.

Eliminările de Na se fac în proporție de 95% prin urină, 4,5% prin fecale și 0,5% prin transpirație. Sodiul ultrafiltrează glomerular, fiind apoi reabsorbit în proporție de 85% în tubii contorți proximali și 14,5% în cei distali și colectori, astfel încât numai 0,5% din cantitatea filtrată se elimină zilnic (100-150 mEq/l). Reglarea eliminărilor urinare de sodiu se face prin ajustări ale ultrafiltratului glomerular, dar mai ales prin modificări ale reabsorbției tubulare sub acțiunea mineralocorticoizilor, și depinde de cantitatea de solviți neresorbabili din ultrafiltrat și de volumul lichidului extracelular. Eliminările extrarenale de sodiu sunt minime în condiții fiziologice și nu contribuie la reglarea bilanțului sodat. Pe cale cutanată, în mod normal se pierd cantități extrem de mici (60 mEq/l), cantitatea crescând în condiții de hipersudorație. Prin materiile fecale se elimină în condiții normale cantități neglijabile de sodiu, în schimb, în stări patologice însoțite de pierderi de sucuri digestive (vărsături, diaree, aspirații gastroduodenale), aceste pierderi pot deveni considerabile.

Rolurile sodiului în organism sunt multiple și importante:

- component principal al forței osmotice a lichidelor organismului;
- reglarea echilibrului acido-bazic;
- controlul excitabilității neuromusculare;
- reglarea permeabilității celulare și dinamica proceselor de depolarizare – repolarizare ale membranelor celulare.

Potasiul (kaliul, K) este un metal alcalin care se găsește în organism sub formă ionică, fiind principalul cation celular. Astfel, 98% din K se găsește în lichidele celulare, în care concentrația sa variază între 70 și 400 mEq/l, în funcție de tipul celular și de activitatea funcțională, iar 3% din K se găsește în lichidele extracelulare. În sectorul extracelular și plasmă, potasiul se găsește în concentrație medie de 4 mEq/l (3,5-5,3 mEq/l). Potasiul intracelular se află în parte liber, exercitând un rol osmotic activ în echilibru cu sulfații și fosfații și, în parte, sub forma unor combinații cu proteinele și glicogenul.

Orice activitate celulară este urmată de un influx celular de sodiu, concomitent cu expulzia extracelulară de potasiu pentru menținerea echilibrului ionic al membranei celulare (depolarizarea), iar după încetarea activității, prin activarea pompei Na-K, se revine la echilibrul ionic inițial.

Aportul de potasiu se face prin alimentație. În tubul digestiv K se absoarbe integral (90-95%), în cea mai mare parte la nivelul ileonului. După injecția i.v. de potasiu marcat 90% din radioactivitatea plasmei dispare într-un minut, crescând în schimb cea a celulelor, cea mai mare viteză de schimb ionic fiind la nivelul celulelor hepatice. Țesutul muscular, care este și cel mai bogat în K, deține un rol primordial în cadrul echilibrului potasic, putând capta și elibera, după necesități, mari cantități de ion.

Eliminările potasiului se fac predominant (80-95%) pe cale urinară, cu variații zilnice între 50-100 mEq și oscilații în funcție de regimul alimentar. K se filtrează la nivel glomerular în cantitate de aproximativ 900 mEq/24 de ore, apoi se reabsoarbe în tubii proximali aproape total, cantitatea eliminată în urină

fiind secretată în tubii distali în cadrul unor schimburi active cu H și Na.

Când scade valoarea potasiului din celulele tubulare (alcaloze) cresc eliminările de K, iar diminuarea cantității ionului din celulele tubulare (în hipopotasemii) antrenează creșterea eliminărilor de K și acidifierea urinei. Scăderea ionilor de Na are ca rezultat diminuarea eliminărilor de K, iar prezența anionilor neresorbabili în filtratul glomerular împiedică eliminările urinare de sodiu, influențându-le astfel și pe cele de potasiu.

Potasiul are un rol major în menținerea potențialului membranelor celulare, activitatea cardiacă, contracția musculară, transmiterea nervoasă și echilibrul acido-bazic.

Echilibrul hidroelectrolitic al organismului este menținut prin intervenția unor mecanisme reglatoare precise, prompte și multifactoriale, în cadrul cărora hormonii dețin un rol important și definitoriu.

Principalul hormon antidiuretic la om și mamifere este *ADH-ul*, care, prin acțiune la nivel renal, favorizează reabsorbția apei libere (fără electroliți), prin stimularea receptorilor specifici (VA_2) de la nivelul membranei luminale a segmentelor terminale ale nefronilor (tubii contorți distali și canalele colectoare). ADH-ul este singura substanță capabilă să negativeze clearance-ul apei libere; prin acest efect apare antidiureza, cu scăderea volumului și creșterea concentrației urinei. Reglarea secreției hormonului antidiuretic se realizează prin presiunea osmotică a plasmei și volumul sanguin eficace, care acționează pe osmoreceptorii și baroreceptorii hipotalamici.

Excesul de ADH conturează sindromul hiperhidropexic (Parhon), redescris sub numele de sindromul secreției inadecvate de

ADH, și presupune retenție hidrică masivă și constantă cu hipoosmolaritate intra- și extracelulară. Deficitul de ADH (carența relativă sau absolută a hormonului) duce la imposibilitatea reabsorbției apei la nivel renal, fapt ce caracterizează diabetul insipid, al cărui tablou clinic e dominat de sindromul poliuro-polidipsic.

Sindromul poliuro-polidipsic poate apărea și în tabloul clinic al altor boli endocrine, cum sunt: diabetul zaharat (poliuria se datorează diurezei osmotice induse de glucozurie, fapt ce induce secundar polidipsie), hiperaldosteronismul primar unde poliuria este rezultatul hipokaliemiei (diabetul potasic) sau hiperparatiroidismul primar, în care poliuria este provocată de hipercalcemie (diabetul calcic).

– Concentrația plasmatică a electroliților este menținută în limite normale prin intervenția, în primul rând, a hormonilor *mineralocorticoizi*. Acțiunile biologice ale mineralocorticoizilor se exercită în principal asupra eliminărilor urinare de apă, Na, Cl și K. Mineralocorticoizii scad eliminarea renală de Na prin creșterea reabsorbției sale la nivelul tubului contort distal, proces însoțit de retenția consecutivă de Cl, și totodată cresc eliminarea urinară de K și H. Reabsorbția crescută de NaCl determină reabsorbția excesivă a apei, cu retenție hidrosalină în sectorul extracelular. Trebuie menționat că mineralocorticoizii favorizează, de asemenea, resorbția Na și schimbul cu K și la nivelul epiteliului glandelor salivare, al glandelor sudoripare și al celulelor epiteliale din tractul gastrointestinal.

Dintre hormonii mineralocorticoizi, 18-hidroxycorticosteronul are acțiune slabă, deoxicorticosteronul își exercită plener acțiunile, iar aldosteronul este cel mai activ.

Stimulii secreției de aldosteron sunt reprezentați de scăderea volumului lichidelor extracelulare și a volemiei sau scăderea concentrației NaCl în lichidul tubular ajuns în nefronul distal. Acești stimuli acționează pe celulele maculei densa și determină descărcări de renină din celulele juxtaglomerulare renale. Renina acționează asupra angiotensinogenului, convertindu-l în angiotensină I, iar pe aceasta acționează enzima de conversie care generează angiotensina II. Angiotensina II este cel mai puternic vasoconstrictor natural și stimulator al secreției de aldosteron. Totodată, variațiile concentrațiilor plasmatiche ale Na și K influențează secreția aldosteronului; astfel, hiponatremia și hiperpotasemia cresc secreția de aldosteron. La rândul său, excesul de mineralocorticoizi, indiferent de cauză, va induce hipernatremie cu hipopotasemie și alcaloză.

– *Glucocorticoizii* au, la rândul lor, efecte mineralocorticoide slabe, direct proporționale, însă, cu secreția lor, crescând reabsorbția tubulară a sodiului și eliminarea potasiului, atât direct, prin acțiune la nivel renal, cât și indirect, prin activarea sintezei hepatice a angiotensinogenului. În plus, cortizolul stimulează eliminările de potasiu datorită intensificării catabolismului protidic tisular cu eliberarea unor mari cantități de K din celule.

– *Somatotropul* are efect de retenție a sodiului, clorului și apei, dar în același timp hormonul reține și potasiul, acțiunile sale fiind independente de cele ale aldosteronului. Excreția tuturor electroliților este diminuată, ei fiind dirijați către țesuturile în creștere. În acromegalie, secreția în exces a STH-ului va induce hipertensiune arterială prin hipervolemie.

– Dintre *catecolamine*, adrenalina și noreadrenalina scad filtrarea glomerulară, dar stimulează eliberarea reninei și reabsorbția sodiului, în timp ce dopamina induce vasodilatație renală, inhibând secreția de aldosteron și reabsorbția sodiului.

– *Estrogenii* produc retenție hidrosalină la nivel tisular, acțiune ce explică apariția edemelor premenstruale, a pseudoanemiei de diluție din sarcină, precum și a hipertensiunii arteriale la femei care fac tratament prelungit cu estrogeni. Hormonii au efect asemănător aldosteronului și, în plus, cresc substratul reninic (activează sinteza angiotensinogenului la nivel hepatic).

– *Progesteronul* acționează ca inhibitor competitiv al aldosteronului, cu scăderea reabsorbției sodiului și favorizarea reținerii potasiului.

– *Androgenii*, în schimb, rețin în organism atât sodiul, cât și potasiul, pentru sintezele proteice.

– O serie de factori cu efect natriuretic crește eliminarea de sodiu și apă la nivel renal și scade nivelul tensiunii arteriale, constituindu-se în antagoniști ai sistemului renină-angiotensină și hormonului antidiuretic. Dintre aceștia, rolul cel mai important îl are *factorul natriuretic atrial* (ANF), un hormon peptidic sintetizat și secretat de celulele musculare ale atriilor ca răspuns la creșterea volemiei. ANF induce scăderea reabsorbției tubulare de sodiu și inhibarea secreției de aldosteron, atât direct, prin acțiune pe zona glomerulară, cât și indirect, prin inhibarea secreției de renină. În plus, ANF determină vasodilatație la nivelul arteriolelor aferente renale, ceea ce accentuează pierderea renală de sodiu și apă.

– *Prostaglandinele* renale cresc la rândul lor eliminarea de sare și apă prin inhibarea acțiunii

aldosteronului și ADH-ului și vasodilatație renală, iar kininele sintetizate la nivel renal cresc pierderile urinare de sodiu, inhibă acțiunea ADH, activează sinteza de prostaglandine în rinichi și induc dilatația vaselor renale.

În anumite condiții patologice, mecanismele de reglare a metabolismului hidroelectrolitic pot fi depășite și, în acest context, concentrația plasmatică a natriului sau a potasiului depășește, într-un sens sau altul, limitele fiziologice.

Hipernatremiile sunt caracterizate prin creșteri ale concentrației plasmatice a Na^+ peste 150 mEq/l, însoțite de cele mai multe ori și de creșteri ale cloremiei la 115-125 mEq/l.

Hipernatremia poate apărea prin creșterea cantității totale de Na^+ din organism, fără o creștere paralelă a apei (hipernatremie absolută), fie printr-o scădere a cantității de apă, fără modificarea concomitentă a sodiului (hipernatremie relativă).

Cauzele hipernatremiilor absolute:

A. Prin aport crescut față de eliminări:

1. intoxicație cu sare (naufragați care beau apă de mare);
2. alimentație pe sondă nazogastrică sau alimentație parenterală îndelungată;
3. perfuzii cu soluții saline hipertone;
4. dializă extrarenală.

B. Prin eliminarea scăzută față de aport:

1. de origine primitiv renală:
 - în glomerulonefrita acută și cronică;
 - în anurii de origine tubulară.
2. de origine primitiv endocrină:
 - în hiperaldosteronism primar sau secundar (forme cu hipertensiune arterială);
 - în sindromul Cushing;
 - în sindromul adrenogenital congenital prin deficit de 11β -hidroxilază sau 17α -hidroxilază;

- în deficitul de 11 β -hidroxisteroid – dehidrogenază;
- iatrogen: în tratamentul cu ACTH, corticosteroizi, carbenoxolonă, licvirifi;

C. Prin tulburarea homeostatului central.

Cauzele hipernatremiilor relative

A. Hipernatremii prin scăderea aportului de apă:

1. prin alterarea mecanismului setei;
2. prin deprivarea de apă.

B. Hipernatremii prin creșterea elimi-nărilor de apă:

1. pierderi cutanate și pulmonare: șoc caloric, transpirații excesive, arsuri, polipnee;
2. pierderi digestive, diaree, vărsături, aspirație gastrică sau intestinală, fistule digestive;

3. pierderi renale:

- diabetul insipid (central sau nefrogen);
- insuficiența renală;
- rinichiul hipopotasemic, hipocloremic, hipercalemic;
- nefrita cu pierdere de sare;
- diureza osmotică (din diabetul zaharat sau indusă de manitol, uree, etc).

Hipernatremiile relative afectează prefe-rențial copiii, vârstnicii și comatoșii.

Manifestări clinice

Hipernatremia absolută se caracterizează prin semne de hiperhidratare extracelulară, în timp ce în hipernatremia relativă apar semne de deshidratare celulară: sete vie, uscăciunea mucoaselor, febră, dispnee, tahicardie, hipotensiune și tulburări neuropsihice până la encefalopatie metabolică acută.

Biologic, sunt prezente semne de hemo-concentrație (hiperproteinemie, hiperlipemie, creșterea hemoglobinei și a hematocritului, creșterea osmolarității plasmatice). La

hipernatremie se asociază hipercloremia și uneori hipopotasemia.

Tratamentul hipernatremiilor constă în corectarea deficitului hidric existent prin administrarea unor soluții hipotone: soluție salină 4,5 g/l sau soluție glucozată 5%. Cantitatea de lichid administrată trebuie calculată în funcție de deficitul existent, aflat prin formula:

$$\text{deficit hidric} = 0,6 \times \text{greutatea (kg)} \times (1 - 140/\text{Na}^+ \text{ actual})$$

iar ritmul de administrare a lichidelor trebuie să fie lent, pentru a evita scăderea rapidă a hipernatremiei și hiperosmolarității. În primele 24 de ore se vor acoperi 2/3 din deficit plus pierderile renale și extrarenale (circa 2.000 ml). În afara rehidratării, se va avea în vedere corectarea tuturor tulburărilor meta-bolice, electrolitice și acidobazice asociate.

Hiponatremia – definește diminuarea concentrației Na^+ seric sub 132 mEq/l și reflectă un exces relativ de apă în plasmă, asociat sau nu cu diminuarea capitalului sodic. Uneori, scăderea Na^+ plasmatic poate fi un artefact (pseudohiponatremie) produs de hiperglicemie și/sau hiperlipemie. Eroarea poate fi evitată determinând osmolaritatea plasmei – care indică o valoare normală – sau dozând sodiul plasmatic după ultracentrifugarea serului.

Punerea în evidență a pseudohiponatremiei are o importanță practică mare, întrucât administrarea soluțiilor saline hipertone sau chiar izotone poate duce la hipernatremii mari, cu hemoragii cerebrale sau edem cerebral. De aceea, pentru precizarea mecanismului hipo-natremiant este necesară o serie de investigații, ca: determinarea celorlalți electroliți plasmatici (în special K^+ și Cl^-), a glucozei, lipidelor

și proteinelor plasmatiche, a ureei și creatininei, dozarea cortizolului și ADH - ului.

Cauzele și mecanismele apariției hiponatremiei sunt reprezentate de:

1. Hiponatremia produsă prin creșterea apei corpului („hiponatremia diluțională“) se poate datora:

- a. creșterii aportului de apă (polidipsia psihogenă sau administrarea apei în exces la bolnavii operați la care ADH poate fi inhibat temporar);
- b. scăderii eliminării de apă (insuficiență renală cronică).

În această categorie intră și sindromul de secreție inadecvată de ADH, definit ca o hiponatremie cronică indusă de o secreție intermitent sau permanent crescută de ADH.

2. Hiponatremia prin scăderea capitalului sodic prin:

- a. scăderea aportului de sodiu;
- b. creșterea eliminărilor de sodiu.

A. Pierderi extrarenale de sodiu:

- a. pierderi gastrointestinale (vărsături, diaree);
- b. arsuri întinse;
- c. acumularea de lichid intracorporal (pancreatite, peritonite, ileus);

B. Pierderi renale de sodiu:

- a. tratament diuretic excesiv;
- b. boală renală cu pierdere de Na^+ ;
- c. acidoză tubulară renală proximală;
- d. insuficiență corticosuprarenală primară;
- e. hiperplazie adrenală congenitală cu pierdere de sare;

3. Sindromul secreției inadecvate de ADH.

Manifestările clinice ale hiponatremiei includ: modificări ale turgorului cutanat, scăderea transpirației, tegumente uscate, hipotensiune ortostatică, tahicardie, oligurie

și azotemie extrarenală. În cazul pseudohiponatremiei apar semne neurologice, ca hiperexcitabilitate, contracturi musculare, iritabilitate, convulsii, obnubilare mergând până la stare comatoasă. Substratul acestor manifestări este reprezentat de scăderea osmolarității extracelulare, cu transfer de apă în celule.

Tratamentul hiponatremiei: orice încercare de corecție intempestivă a unei hiponatremii, fără precizarea etiopatogeniei, poate fi periculoasă.

Când hiponatremia se asociază cu semne de depleție de volum, acoperirea deficitului trebuie făcută prin administrarea orală sau i.v. a unei soluții saline izotone sau hipertone – când sodiul are o valoare peste (9 g/l) 125 mEq/l – sau hipertone – (12g/l) – când sodiul are o valoare sub 125 mEq/l.

Hiperpotasemia reprezintă creșterea concentrației K seric peste 5,5 mEq/l, rar depășind valoarea de 10 mEq/l. Deși are o frecvență mai redusă comparativ cu hipokaliemiile, deține o importanță patologică mai mare.

Hiperkaliemiile nu indică aproape niciodată o retenție renală de K^+ , ci doar o creștere a concentrației K^+ în sectorul extracelular, ca urmare a descărcărilor din celule și/sau a diminuării eliminărilor renale. Hiperpotasemia este deci, de cele mai multe ori, indicele unei alterări a repartiției K între sectorul celular și cel extracelular.

Cauze ale hiperpotasemiei:

1. Aport excesiv de potasiu:

- administrarea orală sau i.v. de potasiu;
- administrarea unor preparate conținând potasiu;
- administrarea sângelui conservat.

2. Scăderea eliminărilor renale:
 - insuficiență renală acută sau cronică în stadii terminale;
 - insuficiență corticosuprarenală;
 - sindrom adrenogenital congenital cu pierdere de sare;
 - defect congenital al secreției tubulare de K^+ ;
 - tratament diuretic (spironolactonă, triamteren, amilorid);
 - depleție sodică.
3. Eliberarea potasiului din celule:
 - acidoze metabolice și respiratorii;
 - stări catabolice (arsuri intestinale, distrucții tisulare, infecții severe, status postoperator, sindrom de strivire, ischemii ale membrelor, necroze viscerale);
 - hemolize masive (liza masivă a celulelor leucemice, chimioterapie limfomului Burkitt);
 - medicamente: heroină, substanțe α -adrenergice;
 - hipoxie severă.

Manifestările clinice ale hiperkaliemiei sunt necaracteristice și se pot confunda cu cele ale deficitelor de potasiu: astenie, crampe musculare, abolirea reflexelor osteotendinoase, paralizii musculare, distensie abdominală. Modificările EKG sunt însă precoce și caracteristice, apar gradat și sunt concordante cu creșterea potasemiei. Creșterea progresivă a K^+ între 5-10 mEq/l produce creșterea amplitudinii unde T, dispariția unde P, lărgirea complexului QRS, traseu bifazic QRS-T. Hiperpotasemiile de peste 9 mEq/l determină frecvent tulburări de conducere intraventriculară cu complexe rapide lărgite și „croșetate”, uneori blocuri de ramură și chiar leziuni subepicardice. La potasemii de 10-12 mEq/l

apar tulburări de ritm cardiac, neregularități extrasistolice, bloc atrioventricular total sau sino atrial și oprirea cordului în diastolă.

Tratamentul hiperpotasemiilor include:

- restricția ingestiei de alimente bogate în potasiu;
- administrarea de glucoză și insulină prin care se asigură pătrunderea intracelulară a K^+ ;
- administrarea orală a unor rezine schimbătoare de cationi;
- administrarea i.v. de gluconat de calciu 10 ml din soluția 10% pentru a diminua efectul cardiotoxic al potasiului.

Dacă prin metodele amintite nu se înregistrează o scădere a potasiului, hemodializa sau dializa peritoneală constituie indicația majoră.

Hipopotasemia – reprezintă scăderea concentrației K seric sub 3,5 mEq/l și poate să apară prin scăderea aportului, creșterea eliminărilor de potasiu, trecerea K^+ în celule sau diluarea lichidului extracelular.

Cauze ale hipopotasemiei

1. Scăderea aportului de potasiu:
 - aport caloric parenteral fără potasiu;
 - inanție, anorexie, alcoolism, Kwashiorkor.
2. Creșterea eliminărilor de potasiu:
 - a. pierderi digestive:
 - vărsături, diaree, aspirație gastrică;
 - fistule biliare sau intestinale;
 - laxative în exces;
 - ureteroenterostomie.
 - b. pierderi renale:
 - hiperaldosteronism primar și secundar – sindromul Cushing;
 - în sindromul adrenogenital congenital prin deficit de 11β -hidroxilază sau 17α -hidroxilază;

- în deficitul de 11β -hidroxisteroid
- dehidrogenază;
- iatrogen: în tratamentul cu ACTH, gluco- sau mineralocorticoizi, carbenoxolonă, licvirifiție;
- sindrom Bartter;
- aminoaciduria renală, acidoza tubulară renală;
- tratament diuretic prelungit;
- poliurie osmotică;
- cetoacidoză diabetică inaugurală sau tratată.

3. Trecerea potasiului în celule:

- alcaloză;
- insulinom;
- paralizia periodică familială sau sporadică;
- perfuzii cu glucoză și insulină;
- intoxicația cu bariu;
- intensificarea sintezelor celulare de proteine sau glicogen;
- paralizii periodice asociate hipertiroidiei.

4. Diluția lichidului extracelular (perfuzii masive sau condiții patologice caracterizate prin creșterea volumului lichidelor extracelulare și hemodiluție).

Manifestări clinice ale hipopotasemiei

Semnele generale sunt reprezentate de: iritabilitate, grețuri, vărsături, sete, astenie fizică; în cazurile severe apar obnubilare și comă.

Semnele de modificare a reactivității neuromusculare includ: abolirea reflexelor osteotendinoase, dispariția răspunsului idiomuscular, pareze și paralizii ale musculaturii striate, netede și miocardului.

Paralizia hipokalemică paroxistică este o formă clinică particulară manifestată prin

pareze de tip flasc, instalate rapid în diverse circumstanțe și însoțite de hipopotasemie importantă. Între crize, pacienții sunt asimptomatici și au potasemia normală.

Afectarea renală se caracterizează prin apariția nefropatiei kaliopenice, datorată leziunilor tubulare și manifestată printr-o poliurie marcată.

Funcția miocardului este afectată de hipopotasemie, dovadă fiind apariția modificărilor electrocardiografice, scăderea amplitudinii undei T, subdenivelarea segmentului ST, alungirea intervalului QT, apariția undei U. Hipokaliemia poate induce aritmii (extrasistole, fibrilație ventriculară) și oprirea inimii.

Tratamentul hipopotasemiilor trebuie să vizeze atât înlăturarea cauzei care a produs pierderea de K, cât și acoperirea deficitului existent.

Tratamentul oral se face utilizând clorura de potasiu (pulbere sau tablete). Suplimentarea orală cu K este necesară în hipopotasemiile cronice.

În hipopotasemiile mari sau atunci când calea orală nu poate fi folosită, potasiul va fi administrat i.v., în ritm de 10-25 mEq/oră, nedepășind în 24 de ore 100-200 mEq. Singura precauție, fundamentală însă, este aceea de a nu crește brusc potasemia prin administrarea unor cantități mari de potasiu într-un interval scurt, insuficient pătrunderii intracelulare a potasiului. Pentru acest motiv, clorura de potasiu va fi administrată întotdeauna diluată în ser fiziologic sau ser glucozat 5%. La bolnavii anurici trebuie evitată administrarea i.v. de potasiu.

Scurta prezentare privind rolul hormonilor în metabolisme subliniază încă o dată supremația lor în inducerea, derularea și reglarea

proceselor ce caracterizează normalitatea sau, din contră, suportul patologicului.

Rolul hormonilor în metabolismul calciului, fosforului și magneziului

Trioul electrolitic – calciu, magneziu și fosfor – reprezintă constituenți de importanță fundamentală ai organismului, esențiali în fiziologia intra- și extracelulară, fiind participanți de prim rang în variate și multiple funcții biologice. Menținerea în limite normale a concentrațiilor lor plasmatiche necesită intervenția unor mecanisme de reglare în cadrul cărora hormonii calciotropi – parathormonul, calcitonina și vitamina D – dețin rolul hotărâtor.

Calciul (Ca) este elementul mineral cel mai abundent din organism (1000-1200 g în corpul unui adult normal). Calciul este inegal repartizat, 99% fiind depozitat în schelet și dinți într-o combinație insolubilă – cristale de hidroxiapatită (fosfat tricalcic) – și 1% în alte țesuturi, iar în lichidele extracelulare (plasmă, lichid cefalorahidian, interstițial, secreții) se află doar 0,1% din totalul Ca din organism.

Calciul intracelular conține aproximativ 0,9% din valoarea totală, covârșitor depozitat sub formă de complexe solubile în mitocondrie, reticul endoplasmatic și la nivelul membranelor plasmatiche, concentrația fiind rezultatul fluxului de calciu creat prin activitatea pompelor schimbătoare de ioni din membrana plasmatică.

Calciul sanguin se găsește sub trei forme: liber sau ionizat (50%), legat reversibil de proteinele plasmatiche (40%), în special de albumine, și în complexe cu fosfat, citrat etc.:

- calciul liber ionizat – fracția biologic activă, disponibilă activităților metabolice este controlată de mecanisme endocrine pentru menținerea în parametri normali;
- legarea calciului de proteine este dependentă de concentrația plasmatică a albuminei și de pH-ul sanguin, acidoza scăzând legarea Ca de albumine, iar alcaloza crescând-o.

Concentrația calciului seric este:

- calciul total: 9-10,4 mg/dl;
- calciul ionic: 4-4,5 mg/dl (2,25-2,63 mmol/l).

Forma ionizată a calciului (Ca^{2+}) din lichidele extracelulare și plasmă, deși reprezintă doar o fracțiune infimă din cantitatea totală prezentă în organism, este menținută în limite constante, deoarece concentrația Ca^{2+} este critică pentru o serie de activități de importanță fundamentală, constituie substratul mineralizării osoase, este cofactor pentru numeroase enzime extracelulare, contribuie la menținerea adezivității intercelulare, este sursă pentru numeroase procese intracelulare, participând la:

- reglarea excitabilității neuromusculare și transmiterea influxului nervos și declanșarea contracției miocardului și a musculaturii netede;
- activitatea sistemului vegetativ – rol simpatomimetic;
- stabilizarea permeabilității membranelor plasmatiche celulare;
- activarea cascadei de reacții ale coagulării și ale generării chininelor;
- reglarea echilibrului acido-bazic;
- stimularea secreției gastrice prin eliberarea de gastrină;
- modularea efectelor unor hormoni: catecolamine, vasopresină, angiotensină,

prin activarea sistemelor AMP ciclic dependente;

- mediator în transmiterea informației unor variații factori biologici activi de la nivelul membranei celulare, structurilor reactive intracelulare, astfel fiind declanșată o serie de activități celulare (secreție, contracție, excitoză, stimularea creșterii celulare).

Aceste acțiuni ale calciului și multe altele sunt induse prin abilități comportamentale fie ca agent electrochimic, implicat în activarea, permeabilitatea și stabilizarea membranelor celulare, fie cofactor enzimatic, fie mesager secund intracelular (linkat cu calea inozitol-trifosfat-proteinkinaza C) sau legare de proteine intracelulare (calmodulină).

Necesarul zilnic de calciu este:

- pentru un adult normal cu activitate zilnică medie – 800 mg/zi;
- în primele 6 luni de viață: 360 mg/zi;
- de la 6 luni la 12 luni: 540 mg/zi;
- de la 1 an la 10 ani: 800 mg/zi;
- între 11 ani și 18 ani: 1200 mg/zi;
- în perioada de graviditate și lactație: 1200 mg/zi.

Calciul se găsește în special în lapte și preparatele lactate (120 mg Ca la 100 ml lapte de vacă), dar și în alte alimente obișnuite, în cea mai mare parte sub formă organică, legat de proteine și acizi organici și în cantități minime, ca fosfați, carbonați și bicarbonați de calciu.

Absorbția intestinală a calciului variază între 15 și 70%, în funcție de necesitățile organismului; prin fecale se elimină nu numai Ca alimentar neabsorbit, ci și o parte din Ca eliminat în intestin cu sucurile digestive (fracțiune denumită Ca endogen fecal și care este normal 60-130 mg/zi).

Calciul se absoarbe în special în segmentele proximale ale intestinului subțire; absorbția sa la acest nivel se realizează prin mecanisme active, în cadrul cărora un rol important îl deține proteina calcipexică din celulele mucoasei intestinale, a cărei sinteză este controlată de $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$; în acest proces mai intervine și o ATP-ază calciu-dependentă, prezentă în marginea „în perie“ a celulelor intestinale și sintetizată, de asemenea, sub controlul $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$. În restul intestinului subțire și în colon, absorbția intestinală a calciului se realizează prin difuziune limitată, de-a lungul unor gradient electrochimice.

Absorbția calciului este influențată de diverși factori intraintestinali și sistemici. Astfel, lactoza stimulează rata absorbției calciului, în timp ce lipidele o scad, deoarece acizii grași cu lanț lung rezultați prin digestia lipidelor formează săpunuri cu calciu. Unii aminoacizi (arginina, lizina, triptofan), stimulează absorbția Ca prin creșterea solubilității carbonaților și fosfaților de Ca, iar unii acizi organici (oxalat, fitat, celuloză) leagă Ca^{2+} și astfel reduc absorbția. Concentrația crescută de Na inhibă absorbția calciului, iar substanțele care reduc concentrația Na din conținutul ileal (glucoză, fructoză, lactoză, xiloză etc.) măresc absorbția Ca. Sărurile biliare îi măresc absorbția intestinală prin formarea unor complexe solubile de Ca și creșterea permeabilității straturilor lipidice ale membranei fibroase pentru acesta. Se pare că forma sub care este ingerat Ca sau variațiile aportului alimentar de fosfați nu influențează absorbția calciului.

Rolul fundamental în controlul absorbției intestinale a Ca îl au însă calciferolii și parathormonul. Pot interveni însă și alți hormoni, cum sunt glucocorticoizii care inhibă transportul intestinal al calciului.

Principalul organ la nivelul căruia se fac depunerile și unde se mobilizează sărurile minerale este osul. Calciul se elimină din organism în proporție de 60-80% prin fecale, în cantitate de 630 mg/24 ore, din care 2/3 reprezintă Ca alimentar neabsorbit și 1/3 Ca endogen provenit din sucurile digestive.

Eliminările urinare de Ca la adulți sunt sub 20 mg la bărbați și sub 200 mg la femei. La nivel glomerular filtrează 60-70% din totalul Ca plasmatic, iar în urină se elimină doar 5-10 mEq (0,5-1% din totalul cantității filtrate). Reabsorbția Ca din tubi se face prin mecanisme active, în tubii proximali și ansa Henle, în strânsă corelație cu cea a Na^+ , în timp ce în segmentele distale cele două se disociază (PTH stimulând reabsorbția Ca^{2+} fără a o influența pe cea a Na^+ , iar aldosteronul activând reabsorbția Na^+ și excreția Ca^{2+}).

Excreția urinară de Ca depinde de nivelul calcemiei și starea rinichiului (în nefropatii cronice calciuria scade progresiv). Aportul alimentar crescut de proteine, glucide sau lactoză mărește excreția urinară a calciului. Acidozele metabolice măresc calciuria, iar expansiunea volumului lichidelor extracelulare stimulează excreția urinară atât a Ca cât și a Na. Principalii hormoni care controlează homeostazia calciului în organism influențează și calciuria. Astfel, PTH inhibă reabsorbția Ca din tubii proximali, dar o stimulează în tubii distali, rezultatul global fiind scăderea netă a excreției urinare de Ca. Același efect îl exercită și vitamina D.

Calciul se elimină din organism și prin sudoare (0,73 mmol/l).

Calciul sanguin este prezent aproape exclusiv în plasmă, în condiții fiziologice în concentrație medie de 10 mg/dl (5 mEq/l sau 2,5 mmol/l), cu variații individuale între 8,8

și 10,4 mg/dl. Jumătate din totalul Ca plasmatic (1,16 mmol/l) este legat de proteine plasmatic, în special de albumine (0,92 mmol/l) și mai puțin de globuline; de aceea, valoarea calcemiei trebuie corectată prin adăugarea sau scăderea a 0,1 mEq/l pentru fiecare creștere sau scădere a proteinemiei de 1 g/dl. Capacitatea proteinelor plasmatic de a lega calciul variază cu pH-ul, scăzând în acidoze și crescând în alcaloze.

Restul Ca plasmatic (1,34 mmol/l) constituie fracțiunea liberă sau difuzibilă constituită în cea mai mare parte din Ca^{2+} (1,18 mmol/l) – forma activă a Ca – și într-o proporție redusă (0,16 mmol/l) din complexe ale Ca cu diverși anioni, aproximativ jumătate din HCO_3^- și restul cu fosfați, citrat și alți anioni mici.

Nivelul calcemiei totale și mai ales cel al Ca^{2+} reprezintă constante homeostazice de importanță vitală, de aceea sunt menținute prin activitatea unor mecanisme de reglare eficiente ce acționează la nivelul celor trei organe principale implicate în menținerea homeostaziei calcice (tractul digestiv, scheletul și rinichiul).

Fosforul (P) reprezintă unul dintre cei mai abundenți constituenți ai tuturor țesuturilor și se găsește în organismul unui adult normal în cantitate de 600-900 g, aproape în totalitate sub formă de săruri ale acidului ortofosforic și în cantități minime ca derivați ai acidului pirofosforic.

Repartiția fosforului în organism este similară celei a calciului, în sensul că 85% este depus în oase și dinți (împreună cu Ca, Mg și alți cationi), 14% se află în alte celule și numai 0,03% în lichidele extracelulare.

Sub formă ionizată (HPO_4^{2-} și H_2PO_4^-), fosforul deține numeroase și importante roluri, printre care:

- mineralizarea oaselor;
- component al principalilor „acumulatori” energetici celulari (ATP, creatinfosfat);
- component esențial al membranelor celulare și al acizilor nucleici, prin care participă la biosinteza proteinelor și transmiterea caracterelor ereditare;
- intervine în esterificarea unor compuși intermediari ai metabolismului glucidic, protidic și lipidic și în activarea unor vitamine (B_1 , B_6), formând enzime ale unor sisteme enzimatice cu roluri fundamentale în metabolismul energetic;
- participă împreună cu alți ioni la contracția musculaturii striate (inclusiv a celei miocardice);
- reprezintă un sistem-tampon important atât în plasmă cât și în celule.

Concentrația fosforului anorganic (Pi) din lichidele extracelulare este intim corelată cu cea a Ca, dar prezintă variații mari comparativ cu cele ale calcemiei, datorită multiplelor roluri pe care le au fosfații în diverse procese metabolice celulare și lipsei unui sistem propriu de reglare.

Necesarul zilnic de fosfor este:

- în primele 6 luni de viață: 240 mg/zi;
- de la 6 luni la 12 luni: 400 mg/zi;
- de la 1 an la 10 ani: 800 mg/zi;
- în perioada de graviditate și lactație: 1200 mg/zi;
- pentru adult normal cu activitate fizică medie: 800 mg/zi.

Fosforul se găsește în cantități crescute în rația alimentară obișnuită, atât sub formă de compuși organici (fosfați alcalini și alcalinoteroși), cât și sub forma unor combinații organice ale acidului fosforic cu proteine,

glucide sau lipide. Deficitele nutriționale ale P se pot produce la adulți doar în cazul unor restricții dietetice de fosfați, de tipul preparatelor antiacide cu hidroxid de aluminiu.

Fosforul se absoarbe din intestin sub formă de fosfați, procesul fiind rapid și eficient. Absorbția are loc în special în jejun și, într-o măsură mai redusă, în colon și are o eficiență de 70% din cantitatea ingerată (16 mg/kg/zi). Când aportul alimentar de fosfați este foarte redus (sub 2 mg/kg/zi), eficiența absorbției poate ajunge la 90%.

Transportul fosfaților din lumenul intestinal se face contra unui gradient de concentrație și necesită prezența Na^+ .

Absorbția intestinală a fosfaților este facilitată de acizi și un exces de lipide și diminuată de sărurile alcaline și de un conținut crescut intestinal de Ca sau alți cationi, din cauza formării fosfaților insolubili. PTH și formele dihidroxilate ale vitaminei D stimulează direct absorbția intestinală a fosfaților.

Fosforul se elimină din organism sub formă de fosfați, în proporție de 60-80% prin urină și restul prin fecale. Cota de fosfați eliminată prin fecale este de 300 mg/zi. Proporția de P absorbită din intestin depinde direct de cantitatea ingerată, dar la un aport foarte mare se constată creșterea eliminării, deoarece excesul de fosfați determină precipitarea intraluminală a fosfatului de calciu insolubil, deci neabsorbabil.

Eliminările urinare, în cea mai mare parte sub formă de fosfați, sunt de aproximativ 600 mg/24 ore (cu variații între 500 și 800 mg, în funcție de aportul alimentar). În condiții fiziologice, excreția urinară a fosfaților se realizează prin filtrare urmată de o intensă reabsorbție tubulară, proces limitat de o capacitate maximă de reabsorbție (TmP) cu

valori medii de 0,13-0,14 mmol/l. Această capacitate maximă de reabsorbție a fosfaților este influențată de o serie de factori. Astfel, expansiunile rapide ale volumului lichidelor extracelulare, prin perfuzii rapide de mari cantități de soluție salină izotonă sau vasodilatație renală, măresc excreția urinară de fosfați prin scăderea reabsorbției tubulare. În schimb, în expansiunile cronice ale volumiei, excreția de fosfați nu se modifică, datorită „scăpării” de sub acțiunea hormonală.

Perfuziile rapide de Ca și Mg scad eliminările urinare datorită inhibiției PTH, pe când scăderile acute ale calcemiei provoacă creșterea excreției urinare de fosfați. Diureticele care acționează asupra tubului proximal produc și fosfaturie, cele mai puternice fosfaturice fiind acetazolamida, furosemidul și acidul etacrinic.

Parathormonul este cel mai important factor fiziologic care reglează eliminările urinare de fosfați; sub acțiunea sa scad TmP și fosfaturia. Vitamina D și compușii săi activi scad fosfaturia ca urmare a creșterii reabsorbției fosfaților în tubii proximali, probabil datorită stimulării mecanismelor tubulare de transport inhibitate de PTH. Calcitonina are efecte fosfaturice la om, iar somatotropul scade excreția urinară de fosfați și mărește TmP.

Principalul organ la nivelul căruia se fac depunerile și de unde se mobilizează sărurile minerale este osul.

Fosforul sanguin este prezent atât în plasmă cât și în eritrocite. Din cantitatea totală a fosforului sanguin aproximativ 70% se află legat covalent în fosfolipide și fosfoproteine, iar restul de 30% se găsește în ser sub formă de fosfat anorganic (P). În eritrocite, cantitatea de fosfor prezentă este de aproximativ 5 ori mai mare decât în plasmă și este reprezentată

mai ales de combinații organice (esteri fosforici, acizi nucleici). Concentrația plasmatică a P_i (fosforemia sau fosfatemia) variază între 0,8 și 1,4 mmol/l (25-40 mg/l), fiind mai mare la sugari decât la adulți. Cantități mici de fosfat (13%) sunt legate covalent de proteine, iar restul circulă sub formă ionizată (52%) sau de complexe de HPO_4^{2-} și $H_2PO_4^-$ (35%). Raportul molar al fosfaților plasmatici (HPO_4^{2-})/ ($H_2PO_4^-$) este de 4/1.

Se obișnuiește să se exprime cantitatea totală de fosfat în mg/dl sânge, valorile normale fiind cuprinse la adult între 3,5-4 mg/dl, iar la copii între 4-5 mg/dl. Variații de 1-2 mg/dl sunt observate frecvent, ele nefiind rezultatul unor pierderi sau câștiguri nete de fosfați, ci reflectând transferuri rapide de fosfați între lichidele extracelulare și cele intracelulare.

Ionul fosfat nu influențează direct rata secreției PTH sau a calcitoninei, dar toți hormonii calciotropi majori influențează fluxul de fosfați în și din compartimentul plasmatic. Variațiile depozitelor totale de fosfați din organism modulează însă, printr-un mecanism necunoscut, activitatea 1α -hidroxilazei renale, deplețiile de fosfați stimulând activitatea enzimei.

Magneziul (Mg) este un cation important care se găsește în organismul unui adult normal în cantitate de 20-25 g, din care 54% în oase și dinți (împreună cu calciul și fosforul), 46% în alte celule, iar 1% în lichidele extracelulare și plasmă.

Forma ionizată a magneziului îndeplinește roluri multiple în diverse activități celulare:

- participă ca activator al sistemelor enzimatice care catalizează reacțiile de transfer ale unor grupări chimice (fosfat, sulfat, metil, acetil), fiind

- implicat astfel în toate procesele metabolice intracelulare importante (fosforilarea fermentativă a hexozelor, glicoliza etc.;
- activează majoritatea reacțiilor în care participă ATP;
- influențează excitabilitatea neuromusculară și a sistemului nervos central și periferic;
- intervine în contracția musculaturii striate (inclusiv a celei miocardice);
- exercită efecte antispastice asupra musculaturii netede (digestive, uterine, bronșice, vasculare);
- stimulează absorbția și metabolismul altor minerale (în special calciu, fosfor, sodiu și potasiu);
- ajută la utilizarea unor vitamine (B, C, E);
- intervine în sinteza de proteine și acizi nucleici.

Necesarul zilnic de magneziu este:

- în primele 6 luni de viață: 60 mg/zi;
- între 6-12 luni: 150 mg/zi;
- de la un an la 10 ani: 150-200 mg/zi;
- între 11-18 ani: 300 mg/zi;
- la gravide și în lactație: 450 mg/zi.

Magneziul se găsește în vegetalele verzi, cereale, semințe oleaginoase, fructe, carne. Absorbția sa intestinală variază între 25 și 65%, în funcție de aportul alimentar și prezența calciului. Excesul de calciu, ca și cel de vitamina D, diminuează absorbția magneziului. Aceasta este scăzută și în anumite stări patologice: în malabsorbție, boli ale intestinului subțire, steatoree, by-pass ileo-jejunal, dar hipomagneziemia devine evidentă numai în malnutrițiile proteice severe.

Excreția renală a magneziului depinde de concentrația sa serică și de valoarea filtrării

glomerulare. Magneziul filtrat prin rinichi este aproape în totalitate reabsorbit, numai 3-5% fiind excretat în urină (4-14mEq/zi). Excreția ionului este crescută în hipercalemii și hiper calciurii; excesul de PTH și depleția de fosfor pot afecta reabsorbția tubulară de magneziu. De asemenea, hormonii tiroidieni – prin creșterea filtratului glomerular – și aldosteronul – prin expansiunea volumului extracelular – influențează excreția renală a magneziului. Eliminările renale de magneziu cresc în diabetul necetozic, intoxicațiile cu vitamina D, administrarea diureticelor mercuriale sau a tiazidelor.

Valorile medii normale ale magneziemiei sunt de 2,1 mg/dl (1,7 mEq/l), variațiile fiziologice fiind de circa 15%. Magneziul circulant este legat de proteine și valorile totale nu reflectă conținutul total intra- și extracelular, ci reprezintă doar un indice al valorii extracelulare din organism.

Principalele etape ale metabolismului Ca, P și Mg (absorbția intestinală, depozitarea și mobilizarea osoasă, excreția digestivă și renală) depind de mecanisme de reglare hormonală reprezentate în principal de hormonii calciotropi și secundar de alți hormoni și factori locali. Concentrația plasmatică a calciului este menținută în limitele unor variații reduse datorită mecanismelor de control hormonale și reorganizării raportului dintre intrările și ieșirile în și din compartimentul sanguin. Magneziemia și fosfatemia prezintă însă variații fiziologice mai ample.

Hormonii calciotropi (parathormonul, calcitonina și vitamina D) controlează atât homeostazia fosfocalcică sistemică cât și pe cea osoasă, variațiile nivelului plasmatic al calciului reglând secreția acestor hormoni (hipocalcemia stimulează secreția PTH, iar

hipercalcemia pe cea a calcitoninei); o serie de hormoni (GH, insulina, hormonii tiroidieni, glucocorticoizii și hormonii sexoizi), ca și factorii de creștere, poate influența însă homeostazia osoasă a calciului și fosforului (vezi osteoporoza), dar nu modifică concentrația plasmatică a acestor ioni decât în situații patologice.

– *Parathormonul (PTH)* este un important hormon calciotrop ce acționează atât la nivel osos, cât și la nivel renal și digestiv (fig. 78*, 79*). Este un hormon polipeptidic cu 84 de aminoacizi, sintetizat sub forma unui precursor – pre-pro-PTH cu 113 aminoacizi; prin clivajul secvenței pre- pro- aminoacidice rezultă prohormonul cu 50 de aminoacizi care la rândul său este convertit în PTH, depozitat în granule secretorii. Efectele biologice ale PTH-ului sunt concretizate la nivelul receptorilor membranari specifici din țesuturile țintă – os și rinichi – receptorul PTH făcând parte din familia receptorilor de membrană cuplați cu proteina G, activând adenilatciclaza și determinând creșterea AMPc, fragmentul necesar unei acțiuni biologice fiind secvența amino-terminală 1-34. Principalul său efect pe schelet constă în mobilizarea calciului de la acest nivel atunci când scade concentrația ionului în lichidele extracelulare. Deși în administrare discontinuă și la doze mici PTH are efect anabolic pe os, stimulând formarea osoasă, dozele mari în administrare continuă stimulează resorbția osoasă prin creșterea numărului și activității osteoclastelor; în plus, sub acțiunea hormonului, osteoblastele, care s-au dovedit a avea receptori pentru PTH, secretă factori (citochine resorbtive și factori de creștere) care, prin acțiune paracrină, stimulează osteoclastele în procesul de resorbție osoasă. Rezultatul net al acțiunii PTH este amplificarea

activității ambelor populații de celule osoase și o creștere corespunzătoare a ratei turnover-ului osos. La nivel renal, hormonul intervine prin scăderea eliminării de calciului, ca urmare a creșterii reabsorbției acestuia la nivelul tubului contort distal, și totodată crește eliminarea fosforului prin inhibarea sistemelor enzimatiche de reabsorbție a acestuia din tubul contort. Intervenția PTH pe excreția altor ioni se concretizează în creșterea eliminării de citrat, bicarbonat, sodiu și potasiu și scăderea excreției de magneziu, hidrogen și amoniu. În sfârșit, prin acțiune la nivel digestiv, parathormonul favorizează absorbția calciului (efect mediat însă de vitamina D) și stimulează în egală măsură absorbția fosforului.

Calciul, magneziul și fosforul intervin la rândul lor în reglarea secreției PTH; astfel, printr-un mecanism de feedback negativ, scăderea nivelului calciului în lichidele extracelulare stimulează secreția PTH care, acționând convergent asupra oaselor, intestinului și rinichiului, corectează hipercalcemia; dimpotrivă, hipercalcemiile inhibă secreția hormonului, iar calciul în exces se depune în oase sau în alte structuri. Variațiile concentrației magneziului plasmatic exercită asupra secreției de PTH influențe asemănătoare calciului. Fosfații stimulează secreția parathormonului indirect, prin influențele exercitate asupra gradientului de complexare al Ca.

– *Calcitonina (CT)* intervine împreună cu PTH în controlul homeostaziei calciului prin acțiunile exercitate predominant asupra scheletului și rinichilor.

Efectele osoase ale calcitoninei constau în inhibiția resorbției osoase spontane sau stimulate prin vitamina D, PTH, prostaglandine, dibutiril-AMP. Efectul se datorează scăderii de către hormon a numărului sau/și funcției

osteoclastelor, cu inhibarea consecutivă a mobilizării calciului din oase și a degradării colagenului. Prin acest efect calcitonina contribuie la menținerea nivelului normal al calcemiei. Excepție face boala Paget, boală cu turnover osos crescut, în care administrarea CT este urmată de hipocalcemie. De asemenea CT poate scădea concentrația calciului seric la pacienții cu hipercalcemie asociată carcinomelor cu sau fără metastaze demonstrate: mielom multiplu sau hiperparatiroidism primar.

Efectele renale ale calcitoninei sunt reduse. Ele constau în creșterea excreției renale de calciu, fosfați, sodiu, magneziu, clor, potasiu și se datorează scăderii resorbției tubulare a acestor ioni. Studii au arătat însă că efectele CT asupra calciuriei depind de doza hormonului; astfel, dozele fiziologice de CT produc scăderi ușoare ale excreției de calciu.

La nivelul intestinului, dozele mari de calcitonină măresc, iar dozele mici scad resorbția calciului, efect antagonist celui al PTH.

Calcitonina intervine și în eliminarea altor ioni, dozele mari crescând secreția de apă, Na^+ , Cl^- și K^+ în lumenul intestinal (efecte indicate de prezența diareei la pacienții cu carcinom medular tiroidian).

Intervenția calciului în reglarea secreției de calcitonină este încă insuficient precizată; creșteri minime ale calcemiei peste 9,5 mg/dl produc descărcări de calcitonină, direct proporționale cu nivelul hipercalcemiei. Hormonul, acționând asupra scheletului și rinichilor, reduce calcemia la normal, CT apărând deci ca un antagonist al PTH.

– Forma activă a vitaminei D – $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ – are efecte profunde asupra homeostaziei fosfocalcice, realizate de asemenea

la nivel intestinal, renal și osos. Astfel, vitamina D stimulează transportul și absorbția intestinală și reabsorbția tubulară renală a calciului și fosforului, iar la nivel osos activează mineralizarea osteoidului, exercitând acțiune antirahitică. Hormonul stimulează atât formarea osoasă, activând proliferarea osteoblastelor, cât și resorbția osteoclastică – prin inducerea diferențierii precursorilor osteoclastici. Hidroxilarea renală a vitaminei D, etapă care duce la apariția formei active a acesteia, este stimulată de PTH, deci indirect și de hipocalcemie (care acționează prin intermediul PTH), în timp ce scăderea concentrației serice a fosforului stimulează prin acțiune directă formarea $1,25\text{(OH)}_2\text{D}$.

Printre ceilalți hormoni care interferează diverse etape ale metabolismului fosfocalcic se numără GH, glucocorticoizii și hormonii tiroidieni și sexoizii. Astfel:

– *Hormonul de creștere* pozitivează bilanțul calciului, fosforului și magneziului, sub acțiunea sa crescând absorbția intestinală a acestor elemente care vor fi utilizate pentru procesele de creștere a oaselor lungi la organisme tinere și pentru procesele de remanieră osoasă la adult.

– *Hormonii androgeni* au același efect de retenție a calciului și fosforului.

– *Glucocorticoizii*, în schimb, scad absorbția intestinală de calciu și fosfat prin efect direct asupra celulelor intestinale și indirect prin scăderea producerii și interferarea efectelor $1,25\text{(OH)}_2\text{D}$. Totodată, glucocorticoizii stimulează eliminările urinare de calciu, iar la nivel celular scad calciul citosolic și mitocondrial și încetinesc transportul membranal al ionului. În sfârșit, la nivel osos, produc un bilanț negativ între resorbția osoasă (mărită) și formarea osoasă (diminuată) – vezi osteoporoza.

– *Hormonii tiroidieni* în exces produc, de asemenea, o balanță calcică negativă, scăzând absorbția intestinală a ionului (prin diminuarea concentrației vitaminei D) și crescând eliminările prin urină și fecale. Totodată, ei diminuează masa osoasă prin creșterea turnoverului osos. Rolul hormonilor steroizi gonadici, ca și al factorilor de creștere pe metabolismul fosfocalcic, se exercită la nivelul osului (vezi osteoporoza).

– În sfârșit, *mineralocorticoizii* – hormoni cu efect pe metabolismul mineral – cresc la nivel intestinal și renal eliminarea de magneziu, iar catecolaminele în exces pot crește calcemia (prin efect alfa) și scad fosfatermia (prin efect beta), efecte care au însă semnificație redusă.

Modificările concentrației plasmatice a calciului, fosforului și magneziului, de diverse cauze, au consecințe majore asupra funcției și în final structurii organelor de importanță vitală și de aceea trebuie rapid recunoscute și corectate.

Hipercalcemia este definită de creșterea concentrației calciului plasmatic peste 11 mg/dl și se datorește de cele mai multe ori eliberării din oase a unor cantități de calciu superioare față de cele care pot fi depuse sau eliminate. Rar, scăderile eliminării urinare de calciu sau creșterea absorbției intestinale de calciu reprezintă cauze unice ale hipercalcemiilor.

Cauzele hipercalcemiei sunt reprezentate de:

- a) Creșterea resorbției osoase a calciului:
- hiperparatiroidismul primar (prin adenom sau hiperplazie de paratiroide),
 - metastaze osoase ale tumorilor maligne de diverse tipuri;
 - secreția unor substanțe PTH-like;
 - boala Paget;

- tireotxicoză;
- imobilizarea prelungită;
- doză de recuperare după insuficiența renală acută sau după transplantul renal.

b) Creșterea absorbției intestinale de calciu:

- sindromul lapte-alkali (sindromul Burnett);
- intoxicația cu vitamina D;
- boli granulomatoase: sarcoidoză, berilioză, histoplasmoză.

Hipercalcemia a mai fost descrisă în insuficiența corticosuprarenală, feocromocitom, tumori endocrine ale insulelor pancreatice secretante de insulină, gastrină sau VIP, precum și în hipercalcemia hipocalciurică familială și hipercalcemia idiopatică a copilului mic.

Manifestările clinice ale hipercalcemiei depind de rapiditatea instalării și de intensitatea ei și afectează în special sistemul nervos central, sistemul neuromuscular, cordul, tractul digestiv și rinichii. În cazurile acute manifestările clinice debutează la calcemii care depășesc 12 mg/dl, sunt marcate la concentrații de 15 mg/dl, iar peste 17 mg/dl se produc precipitări fosfocalcice în diverse organe, care pot provoca moartea în câteva zile. Creșterea bruscă și masivă a calciului are asupra cordului efecte de reducere a excitabilității până la oprirea sa.

În hipercalcemiile cronice sunt importante alterările inițial funcționale, apoi structurale ale rinichilor.

Tratament

Hipercalcemia severă (peste 15 mg/dl) reprezintă o urgență metabolică ce necesită tratament prompt. Prima măsură este expansiunea volumului extracelular prin perfuzarea a 3-4 l de ser fiziologic (cu NaCl –

400-600 mEq) sau sulfat de sodiu, asociată cu Furosemid 40 mg i.v. de 4-6 ori/zi și hidratare completă cu promovarea excreției urinare de calciu. La această perfuzie se pot asocia:

- bifosfonații (Etidronat 7,5 mg/kgc i.v., Pamidronat) – pentru scăderea mobilizării calciului din oase;
- chelatori de calciu: Edetamin fiole a 10 ml soluție apoasă de calciu edetat;
- glucocorticoizi – hemisuccinat de hidrocortizon 100 mg i.v. repetat la 4-6 ore pentru inducerea calciurezei;
- mithramycin – 0,025-0,03 mg/zi i.v., 3-4 zile – blocant al resorbției osoase, dar cu citotoxicitate importantă;
- calcitonină – injectabilă i.v., i.m., s.c., 4-8 UI/kg/zi – pentru acțiunea rapidă asupra scăderii mobilizării de calciu.

În hipercalcemiile moderate sunt necesare: hidratarea, utilizarea cu precauție a diureticelor, scăderea calciului din dietă.

Tratamentul etiologic al hipercalcemiei este obligatoriu.

Hipocalcemia este rezultatul intrării în sectorul sanguin a unor cantități de calciu inferioare celor care se pierd, cu scăderea concentrației plasmatice a calciului sub 8 mg/dl. Acest dezechilibru poate fi determinat de scăderea absorbției intestinale a calciului sau de diminuarea eliberării sărurilor minerale din oase și mai rar de pierderea unor cantități crescute de calciu prin urină sau de depunerea calciului fosfat în oase sau în țesuturile moi.

Hipocalcemiile sunt de cele mai multe ori datorate diminuării secreției de parathormon sau/și de vitamina D₃ și extrem de rar scăderii responsivității organelor țintă la acțiunea unuia dintre acești hormoni (pseudohipoparatiroidism și, respectiv, rezistență la vitamina D₃).

Hipocalcemii mai pot apărea în:

- pancreatite acute;
- metastaze osoase ale cancerelor de sân și prostată;
- hiperfosfatemia acută;
- după chelatori de calciu;
- malabsorbții;
- hemosideroză după transfuzii masive de sânge recoltat pe citrat;
- alcaloze acute;
- hipocalcemia neonatală;
- sindromul oaselor avide de calciu;
- hipoalbuminemie;
- septicemie cu germeni gram-negativi.

Clinic: hipocalcemia se manifestă prin crize de tetanie sau semne de hiperexcitabilitate neuromusculară (în tetania latentă) și tulburări trofice (dentare, ale tegumentelor și fanerelor) – vezi tetania.

Tratamentul hipocalcemiei trebuie aplicat prompt în tetania manifestă prin administrarea i.v. lentă a 200-300 mg de calciu sub formă de gluconat de calciu (20-30 ml sol 10%) ori clorură de calciu (10 ml sol 10%). Când se asociază și hipomagneziemie, este utilă administrarea a 1-2 fiole de sulfat de magneziu în 15-20 min.

În hipocalcemia cronică, trebuie avută în vedere creșterea absorbției intestinale a calciului prin suplimentarea cu 2 g/zi a aportului de calciu și asocierea cu vitamina D, iar în cazurile de hipocalcemie asociată cu tulburări ale metabolismului vitaminei D este indicată administrarea acesteia.

Hiperfosfatemia – creșterea fosforului plasmatic peste 1,5 mEq/l – apare în afecțiuni caracterizate prin alterări funcționale sau structurale ale organelor implicate în metabolismul fosfocalcic.

Cauzele hiperfosfatemiei sunt reprezentate de:

- hipoparatiroidism – duce la creșterea fosforului plasmatic prin creșterea pragului renal de reabsorbție a fosfaților, ca rezultat al absenței efectelor PTH asupra tubului renal;
- acromegalie – se însoțește de fosfatemie crescută datorită acțiunii GH de stimulare a reabsorbției tubulare de fosfați;
- diabet zaharat grav – evoluează cu hiperfosfatemie datorită scăderii utilizării fosfaților din cauza diminuării ratei oxidărilor intracelulare de glucoză; administrarea insulinei normalizează și nivelul fosfatemiei;
- insuficiențe renale acute și cronice – din cauza scăderii ratei filtrării glomerulare, se însoțesc de hiperfosfatemie;
- intoxicații cu vitamina D și fracturi multiple;
- aport crescut de fosfați (perfuzabil) sau folosirea unor cantități mari de laxative;
- distrucții tisulare masive, hipertermie, traumatisme, leucemie mieloidă acută;
- tratament citotoxic al limfomului Burkitt.

Consecința principală a hiperfosfatemiei este depunerea sărurilor de fosfat de calciu în țesuturile moi.

Tratamentul hiperfosfatemiei cronice constă în dieta săracă în fosfați și administrarea gelurilor de săruri de aluminiu (5-6 g/zi).

Hiperfosfatemiiile acute reclamă administrarea bicarbonatului de sodiu, care crește eliminarea renală de fosfor. Acetazolamida în doză de 10 mg/kgcorp la 3-4 ore interval crește eliminarea renală de fosfat.

Hipofosfatemia – scăderea concentrației plasmatice a fosforului sub 0,54 mEq/l – este prezentă în anumite afecțiuni dobândite sau înăscute în care se produc depleții de fosfați prin aport insuficient sau pierderi urinare exagerate de fosfați.

Cauzele hipofosfatemiei sunt reprezentate de:

- hiperparatiroidism – se însoțește de hipofosfatemie din cauza efectului hiperfosfaturic al PTH; în faze evolutive avansate, însă, când s-a instalat o insuficiență renală cronică, eliminările de fosfați scad și, ca urmare, hipofosfatemia este înlocuită cu hiperfosfatemia;
- osteomalacia și rahitismul – pot fi consecința unor depleții de fosfați consecutive unui aport insuficient sau unor tulburări ale absorbției intestinale, unor pierderi renale exagerate de fosfați prin afecțiuni ereditare (hipofosfatemia X-linkată, hipofosfatemia cu debut la adult) sau pot apărea în cursul evoluției unor leziuni benigne sau maligne în care sunt implicate oase și țesuturi moi (hemangioame sclerozante, angiosarcoame, hemangiopericitoame, fibroame neosificate);
- tubulopatii cronice de tipul acidozelor tubulare sau sindromul Fanconi – determină hipofosfatemie consecutiv atât unui defect al reabsorbției tubulare a fosfaților cât și acidozei, care, stimulând resorbția osoasă, mobilizează cantități excesive de săruri minerale și astfel cresc eliminările urinare de fosfați; uneori, deficitul congenital al reabsorbției tubulare de fosfați se însoțește de tulburări ale transportului

- fosfaților la nivel intestinal și, probabil, și osos;
- tumori mezenchimale variate – pot determina hipofosfatemie cu osteomalacie sau rahitism prin scăderea reabsorbției tubulare a fosfaților;
- galactozemia și fructozemia congenitală provoacă sindrom Fanconi cu defecte de reabsorbție tubulară și hipofosfatemie;
- administrarea unor antiacide (hidroxid sau carbonat de aluminiu) – provoacă hipofosfatemie prin legarea intraintestinală a fosfaților;
- acidoze metabolice (cetoacidoza diabetică, acidoza lactică) – după instituirea tratamentului care facilitează trecerea fosforului în celule determină hipofosfatemie;
- alimentația parenterală și realimentarea după denutriție atunci când nu se asigură un aport suficient de fosfor;
- pierderile digestive de fosfor (în diferite sindroame de malabsorbție);
- arsurile grave;
- dezintoxicația alcoolică.

Manifestările clinice ale hipofosfatemiilor constau în osteomalacie sau rahitism, similare cu cele produse de deficitul de vitamina D.

Apar în plus disfuncții eritrocitare, leucocitare, trombocitare și metabolice celulare. Orice scădere a fosforului plasmatic poate afecta brutal producția energetică a celulelor și, în consecință, viabilitatea acestora.

Tratamentul hipofosfatemiilor asimptomatice constituie o indicație relativă. Calea orală, folosind o dietă adecvată, este soluția cea mai bună. Când hipofosfatemia este însoțită de semne clinice, suplimentarea orală

de 2-3 g PO_4/zi în 4 prize trebuie asociată unei diete bogate în fosfor.

Când calea orală nu este abordabilă, se recurge la calea i.v., administrând 2 mg PO_4/kg corp în 6 ore, sub controlul ionogramei sanguine.

Hipermagneziemia reprezintă creșterea peste 3 mEq/l a concentrațiilor serice ale Mg.

Hipermagneziemiile se datoresc mai rar unui bilanț pozitiv al Mg (cu excepția rahitismului, hipoparatiroidismului și a miasteniei grave) și mai frecvent incapacității renale de a elimina Mg (insuficiența renală acută sau cronică). Se mai produc retenții de Mg în deshidratari, distrugerii tisulare intense, acidoză diabetică, boala Addison.

Manifestările clinice ale hipermagneziemiei sunt similare celor ale hipercalcemiei; predomină simptomatologia nervoasă (somnolență, hiporeflexie, hipotensiune, bradicardie, bradipnee și, în cazuri grave, comă) și modificările EKG asemănătoare celor ale hipopotasemiei: alungirea intervalului PR, lărgirea complexului ventricular, unde T înalte, bloc atrioventricular, extrasistole ventriculare.

Concentrațiile serice ale Mg devin periculoase, prin efectele nervoase și cardiace, când depășesc 6mEq/l.

Tratamentul hipermagneziemiei constă în administrarea i.v. de Ca^{2+} , ion ce antagonizează ionul Mg^{2+} . Aportul de lichide va fi crescut, în special la bolnavii deshidratați. În insuficiența renală se va recurge la dializă.

Hipomagneziemia reprezintă scăderea concentrației plasmatice a magneziului sub 1 mEq/l și este în general asociată deplețiilor de Mg^{2+} , fără a reflecta cu fidelitate gradul

depleției, deoarece magneziul este un element mineral predominant intracelular.

Cauzele hipomagneziemiilor sunt:

1. Aport scăzut:

- alimentație parenterală prelungită, săracă în Mg^{2+} sau alimentație dezechilibrată săracă în magneziu;
- ciroza hepatică (complexarea Mg^{2+} intestin de către NH_4^+).

2. Eliminare crescută:

- digestivă:
 - sindroame de malabsorbție: rezeccii sau șunturi intestinale, boala Crohn, boala celiacă, enterită prin radiații, colită ischemică;
 - vărsături repetate;
- renală:
 - tratament diuretic;
 - diabet;
 - insuficiență renală cronică și insuficiență renală acută în faza poliurică;
 - defecte tubulare renale;
 - sindrom Bartter;
 - endocrinopatii: hipertiroidism, hiperaldosteronism primar, hiperparatiroidism;
 - intoxicația alcoolică.

3. Pătrunderea Mg^{2+} în celule:

- cetoacidoză diabetică (după tratament);

4. Hipomagneziemia idiopatică.

Depleții de Mg cu hipomagneziemia se mai produc prin mecanisme neprecizate și în:

- insuficiență cardiacă congestivă;
- infarct miocardic;

- pancreatite acute și cronice;
- toxemie gravidică;
- psihoze senile.

Manifestările clinice ale hipomagneziemiilor sunt asemănătoare celor ale hipocalcemiilor și hipopotasemiilor, deoarece depleția de Mg diminuează secreția de PTH și mărește rezistența organelor țintă ale PTH.

Hipomagneziemia determină, clinic:

- tulburări psihice: depresie, nervozitate, delir și halucinații, confuzie, psihoză;
- tulburări neurologice: hiperexcitabilitate neuromusculară până la tetanie, tremurături și fibrilații musculare, mișcări atetozice și coreiforme, convulsii.

Hipomagneziemiile severe (sub 0,8 mEq/l) produc un hipoparatiroidism funcțional prin scăderea până la sistarea secreției de PTH.

Tratamentul hipomagneziemiei constă în administrarea sărurilor de magneziu: glicero-fosfat, acetat, oxid sau hidroxid și clorură de magneziu. Administrarea i.v. poate fi făcută cu o soluție de sulfat de magneziu, doza necesară pentru a corecta deplețiile obișnuite fiind de 25 mmol.

Calciul, fosforul și magneziul sunt interdependente și interreglabile, echilibrul lor fiind benefic unui status stabil metabolic, fizic și psihic, inversarea într-un sens sau altul a balanței fiind generatoare a unei patologii diverse, cu o simptomatologie polimorfă, greu diagnosticabilă și tratabilă.

PRINCIPII DE DIAGNOSTIC ÎN ENDOCRINOLOGIE

Pentru clinicianul endocrinolog principiul lui Hegglin – „diagnosticul se bazează pe anamneză 50%, pe examen clinic 30% și pe investigații 20%” – este definitoriu și ne face să credem că autorul a avut drept argument chiar endocrinologia. Astfel, „semiologia – știința semnelor (în grecește *semion* = semn, iar *logos* = știință) – este cea care permite diagnosticul bolilor” (*Larousse1 médical*).

Semiologia endocrină – semiologia în general – consemnează efecte, rezultatul unor cauze care determină boală. Cunoașterea factorilor de îmbolnăvire – etiologia bolilor –, a mecanismului de producere a bolii – patologie –, a leziunilor produse – morfopatologie –, a modificărilor fiziologice determinate de boli – fiziopatologie – etc. clarifică manifestările bolii, deci semnele și simptomele sale. Dar înainte de a fi interpretate, semnele îmbolnăvirii trebuie recunoscute; acest proces de identificare și descriere a lor reprezintă dreptul la autonomie al semiologiei și baza necesară oricărui diagnostic.

Tot ceea ce fundamentează înțelegerea bolilor endocrine este într-o permanentă transformare, îmbogățire sau uitare, într-o cursă ascendentă care, adesea, pune probleme de înmagazinare. Pe parcursul a câțiva ani, ipotezele patogenice s-au schimbat radical: la început au fost unice, apoi de relații

interglandulare, mai târziu cortico-viscerale, structuraliste, cibernetice, neuroendocrine, cronobiologice etc. S-au schimbat, și se vor mai schimba, concepțiile asupra modului de acțiune a hormonilor, asupra impactului hormonilor cu alte structuri chimice ale organismului – neuromediatori, prostaglandine etc. De asemenea, s-au schimbat concepțiile etiologice – vezi aportul geneticii și imunologiei – și se remaniază până și aparent cel mai stabil element al patologiei endocrine – morfopatologia.

Toate se modifică, dar rămân imuabile semnele și simptomele bolilor endocrine.

Suntem fascinați de senzaționalul descoperirilor, suntem asaltați de informații noi, avem prea multă încredere în laborator, dar semnele și simptomele rămân un element primordial cu ajutorul cărora, după capacitatea și talentul nostru, ne putem exercita arta, putem iniția discursul unui diagnostic pozitiv, al unui diagnostic evolutiv, al unui diagnostic diferențial.

Deci, ponderea unui examen clinic în diagnosticul bolii endocrine este majoră și înzestrează medicul practician cu o veritabilă armă, cu mare putere de penetrație, autonomie și eficiență.

Diagnosticul tulburărilor endocrine, al bolilor endocrine este dependent sau complicat

de o serie de factori, caracteristici sau nu acestor organe:

A. Interrelațiile și interdependența glandelor endocrine

Simptomele și semnele care se evidențiază ca fiind specifice unei afecțiuni endocrine pot fi, de fapt, o tulburare secundară a unei alte glande sau chiar a mai multora, locul leziunii putând fi la unul dintre palierele endocrinostatului, implicând o leziune primitivă sau una secundară și recunoscând o infinitate de factori cauzali.

Manifestarea clinică devine evidentă, adeseori tardiv, afirmația având suportul în viteza de instalare a dezechilibrului sau prin depășirea factorilor compensatori.

B. Mărimea leziunii față de importanța efectului

Efectul hormonal și metabolic al unei tulburări endocrine nu este în mod necesar proporțional cu mărimea leziunii.

O tumoră mică poate provoca tulburări întinse, intense, chiar devastatoare, în timp ce o proliferare masivă poate să nu aibă o semnificație patologică majoră, în afara manifestărilor determinate de ocuparea de spațiu.

C. Stările fiziologice în raport cu cele patologice

Linia de demarcație între modificările fiziologice și stările morbide prezintă uneori un grad major de incertitudine. Acestea devin evidente în revoluțiile determinate cronobiologic în existența individului, pubertate, sarcină, climax etc. În aceste momente apar manifestări greu interpretabile în diversitatea normalului.

Am putea continua cu multiple alte dificultăți ale diagnosticului endocrin, precum deficiențele de cunoștințe exacte, extinderea

domeniului de activitate endocrină, lipsa majoră a investigației de „ultimă oră” etc., toate aceste semne de întrebare nefiind decât argumente pentru o medicină la patul bolnavului, pentru cunoașterea manifestărilor clinice și a tuturor interpretărilor diagnostice, precum și pentru diminuarea costurilor prin bagajul de cunoștințe al practicianului.

Anamneza corect efectuată, meticuloasă și benefic indiscretă ne oferă repere esențiale și sigure pentru diagnostic.

De exemplu:

- vârsta – cu toate elementele sale: discordanța între vârsta cronologică și cea somatică, vârsta osoasă și cea dentară, neuropsihică etc. – oferă date asupra creșterii, dezvoltării psihosomatice, sexualizării etc., stabilind un coeficient de retard, o normalitate sau un ritm accelerat al fenomenului;
- domiciliul – bineînțeles prelungit în timp – ne oferă date asupra patologiei geografice, precum deficitul natural de iod – factor primordial al gușii endemice;
- locul de muncă – prin gradul de poluare directă sau indirectă – poate fi factor etiologic al unei patologii profesionale cu implicarea sistemului endocrin în totalitate sau a uneia dintre glande;
- antecedentele personale patologice aduc un bagaj de argumente asupra patologiei endocrine: infertilitatea indusă prin gonoree, tulburări de creștere sau hidrice induse de traumatisme, tumori tiroidiene prin expuneri accidentale sau forțate la radiații, insuficiența suprarenală cronică cu etiologie bacilară, secundară unui alt proces bacilar – pulmonar, genital, intestinal etc.

Continuarea exemplelor ar accentua importanța cunoașterii lor.

Antecedentele heredocolaterale oferă un instrument major de diagnostic și interpretare a patologiei endocrino-genetice, a patologiei metabolice, a procesului de sexualizare etc.

Anamneza, examenul clinic, evoluția semnelor și simptomelor, ritmul lor de instalare, intensitatea, durata, modificările survenite sub diverse terapii etc. sunt absolut necesare unui diagnostic corect, unor investigații la subiect și unei terapii eficiente.

Bolile glandelor endocrine pot fi clasificate astfel:

1. *Boli care afectează funcția glandelor endocrine:* hipofuncții (insuficiențe) și hiperfuncții.

2. *Boli care afectează morfologia glandelor endocrine* (fără a afecta funcția glandei):

- tumori primare benigne sau maligne;
- tumori secundare (metastaze) în glandele endocrine;
- boli infiltrative și granulomatoase.

3. *Boli care afectează atât funcția glandelor endocrine cât și morfologia acestora.*

4. *Boli care afectează mai multe glande endocrine:*

- neoplaziile endocrine multiple;
- insuficiențele poliglandulare autoimune.

Diagnosticul clinic va fi susținut de investigații bazale și dinamice ale funcției glandelor endocrine și de investigații imagistice care vizualizează morfologia glandelor endocrine.

Diagnosticul este confirmat întotdeauna de examenul anatomopatologic.

Hipofuncția (insuficiența)

Insuficiența este definită ca incapacitatea unui țesut sau organ de a îndeplini funcțiile care îi sunt solicitate.

Există două tipuri de insuficiență: organică, datorată leziunii unui organ, și funcțională, când nu există leziuni decelabile.

Insuficiențele endocrine reprezintă entități nosologice aparte, care prezintă caracteristici definitorii ce țin cont de particularitățile sistemului endocrin.

Insuficiența glandulară reprezintă un complex de manifestări clinice, biochimice, hormonale și fiziopatologice, care rezultă din existența uneia sau mai multor condiții enumerate:

– deficitul hormonal determinat de diminuarea secreției hormonale poate avea mai multe cauze:

- a) deficitul hormonal al glandei respective datorat unei secreții hormonale diminuate sau absente;
- b) producerea hormonilor inactivi cu structură normală;
- c) rezistența receptorului specific la acțiunea hormonală.

– deficitul unor enzime necesare sintezei hormonale, cum ar fi în mixedemul congenital cu gușă sau în diferitele sindroame adreno-genitale congenitale.

Bolile care pot afecta un țesut endocrin pot fi:

- boli infecțioase (ex. insuficiența corticopurarenală primară cronică bacilară);
- boli granulomatoase (ex. sarcoidoza, histiocitoza X);
- boli vasculare (ex. infarctul adenohipofizei ce determină insuficiență hipofizară globală post-partum);
- boli traumatice – accidentale sau iatrogene – (ex. diabetul insipid);
- boli autoimune (ex. tiroidita autoimună, orhita, insuficiența corticopurarenală

primară cronică) cu afectare uni- sau pluriglandulară;

- boli neoplazice care infiltrează țesuturile endocrine – primare sau secundare (metastaze);
- boli iatrogene:
 - medicamentose (chimioterapie, ATS, o'p' DDD, litiu etc.);
 - hormonoterapie (tireotoxicoza factitia, hipercorticism);
 - postradioterapie (insuficiență hipofizară);
 - chirurgicale (diabet insipid, insuficiență hipofizară, mixedem, insuficiență corticosuprarenală).

Localizarea leziunii, în cazul în care se pune în evidență un deficit hormonal, poate fi:

- primară, atunci când este afectată glanda periferică direct răspunzătoare de sinteza hormonală;
- secundară, atunci când leziunea se află la nivelul imediat superior de control al glandei implicate în deficitul hormonal și cu care țesutul hormonogenetic este în relații de feedback;
- terțiară, atunci când leziunea se află la nivel hipotalamic, termenul fiind valabil numai pentru glandele endocrine hipofizodependente;
- cuaternară, atunci când leziunea dintr-un sistem endocrin se află la nivelul receptorului.

Producerea hormonilor cu structură anormală este o cauză rară de insuficiență glandulară. Mutația unei singure gene poate altera atât structura, cât și funcția unui hormon. Astfel, o moleculă de insulină anormală datorată unei mutații unigenice este responsabilă de apariția unui diabet zaharat, insulina anormală nelegându-se bine de receptorul de insulină.

Rezistența receptorului la acțiunea hormonală – sindroamele de rezistență hormonală au fost descrise pentru mai mulți hormoni și implică modificări ale receptorilor de suprafață și intracelulari, defecte de metabolizare hormonală intracelulară și modificări ale altor etape implicate în acțiunea hormonală normală. Rezistența poate fi ereditară (rezistență la androgeni în sindromul testiculului feminizant – boală X linkată) sau dobândită (rezistența la insulină în obezitate). Un aspect caracteristic al condițiilor de rezistență hormonală este prezența unor niveluri hormonale normale sau crescute în circulație, asociate cu un aspect clinic de insuficiență hormonală; mai există posibilitatea ca, în cazul unui defect parțial, să nu existe semne și simptome caracteristice deficitului hormonal și, investigațional, să punem în evidență valori foarte mari ale hormonilor circulanți. Unii autori consideră că rezistența hormonală poate fi prereceptor, receptor sau postreceptor.

Conduita, în cazul punerii în evidență a unei insuficiențe glandulare, este următoarea:

1. Punerea în evidență și confirmarea statusului hormonal – deficitul hormonal –, făcându-se excepție în situația în care clinica sugerează o insuficiență hormonală, iar laboratorul pune în evidență cantități normale sau crescute de hormoni și în care se suspectează localizarea cuaternară (receptor) a leziunii;

2. Confirmarea deficitului hormonal este însoțită de localizarea leziunii în sistemul endocrin. Pentru acest obiectiv putem folosi investigații bazale și investigații dinamice de stimulare. Investigațiile bazale au drept fundament teoretic existența feedback-ului și sunt valabile pentru insuficiențele glandelor hipofizo-dependente țintă, astfel: punerea în

evidență a valorilor circulante ale hormonilor tropi în condițiile unui deficit hormonal al unei glande țintă poate prezenta două tipuri de modificări – tropii hipofizari sunt crescuți în cazul unei leziuni primare glandulare (tiroidiană, corticosuprarenală, gonadică) sau scăzuți în cazul unei leziuni secundare hipofizare sau al unei leziuni terțiare hipotalamice. Probele dinamice de stimulare se pot realiza cu hormoni hipofizari (tropi) – cu TSH (proba Querido-Stanburry), cu ACTH (cortrosyn) sau cu HMG/HCG, pentru a diferenția forma primară în care răspunsul este negativ (hormonii glandei țintă nu răspund la stimularea repetată cu tropi hipofizari) de forma secundară în care răspunsul este pozitiv, iar hormonii glandei țintă cresc după această probă.

Investigațiile dinamice care folosesc liberine hipotalamice diferențiază localizarea secundară (hipofizară), în care răspunsul este negativ, de cea terțiară (hipotalamică), în care răspunsul este pozitiv. Dacă este insuficientă hipofizară, atunci diferențiază forma primară (răspuns negativ) de cea secundară hipotalamică cu răspuns pozitiv.

Formele secundare de insuficiență glandulară sunt, în general, pluritrope, rareori fiind izolate (unitrope).

3. Diagnosticul etiologic al leziunii primare secundare sau terțiare este orientat de investigații imunologice, imagistice (ecografie, scintigramă, computer-tomograf) și confirmat cu certitudine de examenul histopatologic.

Hiperfuncția

Hiperfuncțiile glandulare reprezintă un complex de manifestări clinice, biochimice, hormonale și fiziopatologice care rezultă din existența uneia sau a mai multor condiții enumerate mai jos:

- excesul de hormoni în circulație;
- hiperreceptivitate periferică la acțiunea hormonilor.

Conduita diagnostică în condițiile hiperfuncției glandulare este următoarea:

1. Punerea în evidență și confirmarea excesului hormonilor circulanți și mai ales al hormonilor liberi circulanți (free), precum și confirmarea ritmului de secreție. Atunci când hormonii recunosc acest ritm secretor se urmărește fie egalizarea, fie nivelarea sa (ex. sindromul Cushing).

2. Confirmarea excesului hormonal este însoțită de localizarea leziunii în diversele paliere ale sistemul endocrin. Pentru acest obiectiv se folosesc investigații bazale și investigații dinamice de inhibiție (supresie). În urma investigațiilor bazale se poate stabili, pe baza relației de feedback, localizarea leziunii (ex. tropii hipofizari sunt scăzuți în hiperfuncția primară și crescuți în hiperfuncția secundară – hipofizară). Testele de supresie (de inhibiție) pun în evidență supresibilitatea hormonilor hipofizari la concentrații crescute ale hormonilor circulanți sau ale altor factori metabolici (glicemie), demonstrând autonomia sau dependența hiperfuncției glandulare în raport cu nivelul hipofizar.

3. Diagnosticul etiologic al leziunii care determină hiperfuncții glandulare este orientat de investigații imagistice (CT), imunologice (TRAb), anamnestice (iatrogenia). Cauzele bolilor endocrine care determină hiperfuncția glandulară pot fi datorate excesului de producție hormonală de către glanda endocrină sau apariției unui exces de hormoni circulanți care provin prin alt mecanism decât prin cel de hiperfuncție glandulară.

Cauzele hiperfuncțiilor glandulare sunt:

- tumorale (ex. adenom hipofizar secretant, adenom toxic tiroidian, adenom

corticosuprarenalian, adenom paratiroidian);

- autoimune (ex. boala Graves-Base-dow);
- deficit enzimatic (ex. sindromul adre-nogenital).

Cauzele excesului hormonal fără hiper-funcții glandulare sunt de natură:

- iatrogenă (ex. tireotoxicoza și hiper-corticismul);
- factiția;
- alimentară (ex. hamburgertoxicoză);
- afecțiuni inflamatorii (ex. tiroidita subacută, tiroida nedureroasă);
- țesut glandular ectopic sau aberant – a-cesse cauze determină exces hormonal tranzitor.

Unei anamneze corecte – urmată de un diagnostic orientativ – i se adaugă un examen clinic atent – încheiat cu un diagnostic clinic – diagnostic ce trebuie completat și confirmat prin cel de-al treilea element al trepidului diagnostic, reprezentat de investigațiile para-clinice și investigațiile de laborator, acestea având menirea de a confirma diagnosticul clinic, de a localiza leziunea în sistemul endocrin și de a stabili etiologia afecțiunii endocrine, fiecare etapă diagnostică având o importanță terapeutică deosebită, specifică, individualizată și eficientă.

Investigațiile de laborator se referă la evi-dențierea statusului hormonal al individului (pacientului) și pot fi clasificate în teste bazale și teste dinamice:

- testele bazale urmăresc profilul hor-monal al individului și constau în doza-rea, în condițiile statusului de prezentare a hormonilor circulanți totali și a frac-ției libere (free), a acestor hormoni, precum și a metaboliților urinari ai

acestora. Pentru glandele endocrine hipofizo-dependente se stabilesc și va-lorile bazale ale hormonilor hipofizari, care localizează astfel leziunea în endocrinostat. Pentru glandele sau hormonii reglați de alți factori (ex. aldosteronul), dozarea activității reni-nei plasmatice (aflată în relație de feedback) stabilește localizarea leziu-nii; investigațiile bazale au menirea de a confirma suspiciunea clinică de exces sau de deficit hormonal, efect care este evidențiabil clinic;

– testele dinamice sunt clasificate în teste de stimulare și teste de inhibiție (su-presie):

- testele de stimulare sunt adresate evidențierii funcționalității unui anumit țesut endocrin, care prezintă o insuficiență endocrină clinică, sau a receptivității unui țesut la acțiunea hormonală, diferențiind astfel o insuficiență glandulară primară (țesutul stimulat nu răspunde la sti-mulare) de o insuficiență glandulară secundară, în care țesutul stimulat răspunde la hormonul exogen ad-ministrat, leziunea situându-se în acest caz la nivelul glandei care secretă hormonul administrat. În testele de stimulare se pot adminis-tra și substanțe care, în mod fiziolo-gic, stimulează secreția hormonală a unei anumite glande (ex. arginina și hipoglicemia insulinică pentru stimularea GH, nicotina pentru hormonul antidiuretic etc.);
- testele de supresie sunt destinate tulburărilor endocrine însoțite de hiperfuncții glandulare, testând fie

autonomia unui țesut endocrin, fie dependența unui exces hormonal de un alt factor endocrin parțial sau total nesupresibil.

Exemple de teste de supresie:

- testul de hiperglicemie provocată în somatotropinoame (dovedind autonomia celulelor somatotrope tumorale nesupresibile la glucoza administrată oral);
- testul de supresie la dexametazon, care diferențiază hipercortizolismul dependent de ACTH-ul hipofizar (supresibil) de cel independent (nesupresibil).

Investigațiile biochimice reflectă semiologia modificărilor biochimice induse de variațiile hormonilor și reprezintă argumente care pledează, alături de tabloul clinic, pentru o anumită afecțiune clinică, probe ce evidențiază cele două componente ale metabolismului – anabolismul și catabolismul – și, de asemenea, a echilibrului hidroelectrolitic și mineral.

Exemple:

- glicemia este influențată de mai mulți hormoni; astfel, hiperglicemia apare în hipersomatotropism, în hipercorticism metabolic, în feocromocitom, iar hipoglicemia în insulinom;
- colesterolul, mai ales LDL-colesterolul, este scăzut în tirotoxicoză și crescut în hipotiroidie, în acromegalie și în sindromul Cushing;
- testele de citoliză hepatică (TGO, TGP) sunt modificate atât în hiper-, cât și în hipotiroidie;
- produșii de retenție azotată (ureea, creatinina) sunt crescuți în stările hipercatabolice și scăzuți în cele anabolice;

- calcemia este crescută în hiperparatiroidismul primar, în intoxicația cu vitamina D, în hipertirodie, în boala Addison, în imobilizarea prelungită, sarcoidoză, metastaze osoase, sindromul lapte-alkaline etc., și este scăzută în hipoparatiroidism, în deficitul de vitamina D, în insuficiența renală;
- magneziemia este scăzută în hiperaldosteronismul primar (boala Conn), în cetoacidoza diabetică, în hipercalcemie și în hiperparatiroidism, după abuzul de alcool și în urma pierderilor renale și digestive, iar hipermagneziemia este foarte rară clinic și apare din cauza aportului excesiv și sevrăului etanolic;
- natremia este scăzută în sindromul de secreție inadecvată de ADH, în hipotiroidie, iar hipernatremia este prezentă în sindromul Cushing, hiperaldosteronism, în diabetul insipid nefrogen;
- potasemia este scăzută (diagnostic) în hiperaldosteronismul primar și în alcaloza metabolică, în excesul de glucocorticoizi, în acidoza tubulară renală și în sindromul Bartter, iar hiperpotasemia apare în insuficiența corticosuprarenală prin deficit de glucocorticoizi și mineralocorticoizi;
- alcaloza metabolică este prezentă în hiperaldosteronism sau apare în urma excesului de glucocorticoizi.
- acidoza metabolică apare în hiperparatiroidism și în cetoacidoză diabetică.

Investigațiile paraclinice pot fi clasificate în investigații imagistice și investigații paraclinice, prin care se evidențiază efectul hormonilor asupra țesuturilor.

Investigațiile imagistice de vizualizare, cu toată diversitatea și modernitatea lor, dau nota precisă și pragmatică a diagnosticului prin localizarea leziunilor, stabilirea tipului lor structural și a raporturilor și reprezintă repere clare măsurabile și controlabile evolutiv.

Ecografia evidențiază modificările de structură și de volum ale glandelor endocrine, diferențiind structura lichidiană (transonică) de structura parenchimatoasă. Chiar și în condițiile în care structura este parenchimatoasă pot apărea modificări ecografice datorate disfuncției glandei endocrine (hipoecogenitatea tiroidiană în hipertiroidii).

Scintigrama este o investigație imagistică dinamică, morfologică și, în același timp, funcțională, punând în evidență captarea unui anumit traser radioactiv, care are o anumită afinitate pentru un anumit țesut endocrin (iod pentru tiroidă, colesterol pentru corticosuprarenală, MIBG pentru medulosuprarenală, tehnețiu sestamibi pentru paratiroidă, derivați sintetici de sandostatin pentru sistemul APUD).

Investigațiile radiologice standard (radiografie de șa turcească) sunt importante pentru ușurința efectuării și a trierii cazurilor prezentate pentru prima dată la medic.

Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară sunt investigații de elecție pentru patologia morfologică a glandei hipofize, a glandelor corticosuprarenale și a patologiei ovariene.

Investigațiile paraclinice care evidențiază efectul hormonilor asupra țesuturilor endocrine sunt: reflexograma achiliană, metabolismul bazal, EKG etc.

Investigația care susține diagnosticul lezional și etiologic al disfuncției endocrine este examenul anatomopatologic.

În consecință, în cazul pacienților care prezintă tulburări în sfera reproducerii, a creșterii și a dezvoltării, a menținerii homeostaziei, precum și a formării, stocării și consumului energetic, ne vom gândi, în perspectiva unui diagnostic diferențial, la o posibilă interesare sau cointeresare a sistemului endocrin.²

Enumerarea succintă a tipurilor de investigații, interpretarea lor în contextul morbid, interdependența lor ne oferă suportul diagnosticului pozitiv și instrumentele necesare diagnosticului diferențial, factori esențiali – repetăm – ai unei terapii la subiect.

PRINCIPII DE TRATAMENT ÎN ENDOCRINOLOGIE

MOTTO

Depinde câte răsărituri

și apusuri de soare

Ți-a scris – neciteț – doctorul...

Pe rețeta din genă...

(Marin Sorescu – Efectul de piramidă)

Caracterul integrativ al sistemului endocrin și modul său de reglare generează și motivează specificitatea terapiei endocrine.

Endocrinoterapia caută, prin metodele și mijloacele utilizate, să refacă homeostazia hormonală, să imite ritmurile biologice de secreție, să răspundă necesităților de stres, în concluzie să asigure dinamica normalității integrării individului în viața cotidiană, cu toate intemperiiile sale.

Acest deziderat este asigurat de metodele de stimulare sau supresie, de substituție hormonală sau depresie a biosintezei, de blocare a activării enzimactice sau a insensibilizării receptorilor la mesajul hormonal etc.

Îmbinarea metodelor și mijloacelor terapeutice are drept finalitate vindecarea bolnavului sau speranța unei supraviețuiri decente, controlate în iatrogeniile inevitabile.

Endocrinoterapia este, de asemenea, cea care, prin asigurarea unei creșteri și dezvoltări normale, a unor coeficienți de inteligență acceptabili, a unei sexualizări în parametrii rezonabili, răspunde celui mai important deziderat al vieții, perpetuarea speciei.

Aria endocrinoterapiei este poate cea mai largă din medicină, de la starea de boală la estetica individului.

Cunoașterea metodelor, mijloacelor, dar mai ales a dinamicii și specificității lor asigură practicianului endocrinolog gândirea pragmatică ce are doar o unică unitate de măsură, eficiența.

Endocrinologia a fost, este și va rămâne în vogă, sub toate aspectele sale. Cum poate fi altfel când, de pildă, în endocrinoterapie specialiștii anunță că, în curând, de mare interes vom avea la îndemână un neurohormon capabil să anuleze frica? Sau când începem să descifrăm rolul intra- și interspecific al informațiilor feromonale? Toate acestea sunt motive pentru care endocrinologia este insolită și mereu în avangardă.

Terapeutică endocrină, de fapt terapia în ansamblul său, se bazează pe următorul percept: fără un diagnostic exact nu există o terapie corectă.

Dezvoltarea medicinei în general, și a endocrinologiei în special, a făcut ca celebra butadă „medicina este o artă care vindecă uneori, ușurează adesea și consolează întotdeauna” să rămână de domeniul istoriei medicinei, terapia modernă caracterizându-se printr-o ridicată eficiență, cu adresabilitate strictă asupra factorilor și mecanismelor de producere a bolii, folosind metode și mijloace specifice.

De subliniat, de asemenea, individualizarea strategiei terapeutice pornind de la dictonul „avem bolnavi de tratat și nu boli“.

Concepția ce stă la baza măsurilor terapeutice recunoaște polivalența endocrinopatiilor, adresabilitatea stadializată:

- glande lezate – caracter local;
- sistemul endocrin – caracter integrativ;
- întregul organism – caracter global.

Insistăm asupra interesării generale ce decurge din procesul morbid endocrin.

Pornind de la ideea că patologia endocrină în general, dar nu în exclusivitate, este o patologie de reglare, de feedback, și terapia va recunoaște aceleași principii cibernetice.

Se poate afirma că medicul, prin actul terapeutic, se situează „în rolul unui regulator care intervine din afară în corectarea unor informații și a unor mecanisme perturbate în interiorul sistemului endocrin și a conexiunilor sale cu restul organismului – caracteristice procesului de îmbolnăvire – ca un factor care vine să corecteze tendința spre entropie a unui sistem în care scade organizarea specifică“ (St. M. Milcu).

Terapia endocrină este curativo-profilactică.

Profilaxia bolilor endocrine se bazează pe unitatea organism-mediu, având o arie mare de interesare, de la factorii genetici și combaterea lor, la măsurile de igienă generală și alimentară, de combatere a carențelor sau a dezechilibrelor nutritive, la acțiunile antiepidemice, la măsurile de înlăturare a noxelor, la o asistență medicală eficientă și competentă etc.

Profilaxia factorilor morbizi primari trebuie urmată și susținută de „profilaxia complicațiilor, a sechelelor, a evoluției de la uniglandular la pluriglandular, de la endocrinopatie la visceropatie“ (Milcu).

Metode terapeutice

Metodele terapeutice folosite în endocrinopatii sunt, în parte, împrumutate din terapia generală – metode nespecifice –, și, în majoritatea lor, tipice endocrinologiei – metode specifice.

Metode nespecifice

Terapia chirurgicală

Se adresează tuturor glandelor endocrine, practicându-se în:

- tumori funcționale sau nefuncționale, benigne sau maligne;
- procese hiperplazice secundare;
- procese distrofice.

Se practică glandectomia totală sau parțială, în funcție de caracterul celularității procesului morbid, de etiologie sau necesități evolutive viitoare, de excesul sau minusul funcțional, de complicațiile locale etc.

Chirurgia endocrină prezintă particularități esențiale date de funcționalitatea sistemului endocrin și mai ales de modul său de integrare.

Actul chirurgical endocrin trebuie să țină seama de următoarele dogme:

- în tumorile hiperfuncționale-hipersecretante există inhibiție, hipotrofie sau atrofie a țesutului normal (vezi tiroida), a glandei (vezi suprarenala) sau a glandelor controlaterale (vezi paratiroidele), procesul este etapizat și progresiv agravat, direct proporțional cu valorile secretorii și durata intoxicației hormonale. Prin mecanismul de feedback sunt inhibați hormonii hipofizari sau hipotalamici cu rol de stimulare a biosintezei și menținere trofică a glandelor țintă.

Actul operator trebuie însoțit de tratament specific endocrin substitutiv, atunci când deficitul hormonal acut interesează viața, așa cum este în cazul tumorilor hipersecretante corticosuprarenale, până la refacerea glandei controlaterale.

- în tumorile hipofuncționale sau afuncționale se produce hiperplazia țesutului sau glandei sănătoase, proces compensator, întâlnit de regulă și postoperator, când nu se introduce tratamentul substitutiv pentru menținerea echilibrului mecanismului de reglare (prin hipertrofie de bont);
- în hiperplazii, intervenția se adresează total sau parțial țesutului glandular, indiferent de numărul de glande de același tip; de menționat că, întotdeauna, hiperplazia este secundară și rezultă ca urmare a excesului unui hormon al etajului superior de control, hipotalamic-hipofizar sau ectopic, ceea ce obligă la măsuri combinate, inhibitorii sau distructive, pre- sau post actului chirurgical al hiperplaziei;
- în procesele inflamatorii glandulare severe cu abcese sau cu tendință la abcedare se trece la glandectomie parțială sau largă, în funcție de extinderea procesului inflamator, intervenție efectuată cu precauție, eventual a nu rupe capsula, asigurând un drenaj prompt, cu aspirație continuă, pentru a evita invazia țesuturilor din jur (vezi abcesele tiroidiene).

Actul chirurgical este, de asemenea, prezent și important fie în combaterea elementului dismorfic indus de unele endocrinopatii – adrenogenital, tumori virilizante, ovar polichistic virilizant etc., fie în ameliorarea sau amendarea

prin chirurgie reparatorie a unor modificări induse de boala endocrină – rezecția parțială bilaterală de ram mandibular în acromegalie, tratamentul fracturilor și/sau pseudoartrozelor în hiperparatiroidism – extirparea șorțului abdominal în unele forme de obezitate, hipocorticism de tip diencefalic etc.

Pe lângă aceste principii general valabile, actul operator endocrin are și nuanțe individuale, în funcție de glanda interesată. De exemplu:

- în patologia tumorală hipofizară, în funcție de dimensiunea tumorii, sens sau evoluție, abordul este transfenoidal sau subfrontal și se dorește cât mai selectiv;
- tiroidectomia, în hiperfuncție, este pregătită prin administrarea preoperatorie, limitată în timp, a iodului, pentru a asigura diminuarea vascularizației, a diminua friabilitatea, pentru menținerea țesutului tiroidian în repaus și chiar asigurarea unui grad involutiv și a unei acțiuni rapide de inhibare a mecanismelor intratiroidiene de eliberare a hormonilor, ceea ce evită o criză acută de intoxicație cu hormoni tiroidieni (encefalopatia tireotoxică);
- în Cushing-ul tumoral se preferă suprarenalectomia totală și nu adenomectomia, datorită relativității diagnosticului intraoperator (macroscopic și histologic) între un proces malign și unul benign; abordul abdominal sau lombar se alege în funcție de complicațiile presupuse, dimensiunea tumorii, infiltrația țesuturilor din jur etc.

Putem sublinia, în final, că metoda chirurgicală este în puține cazuri singulară, ea necesitând adesea asocierea cu o metodă specific endocrină.

Chimioterapie

În endocrinopatii, chimioterapia este eficientă prin:

- acțiune antiinflamatorie;
- acțiune imunosupresivă;
- acțiune de blocare sau distrucție, funcțională sau trofică.

I. Acțiunea antiinflamatorie

În endocrinopatiile acute sau cronice care recunosc această etiologie, acțiunea antiinflamatorie este asigurată de arsenalul medicamentos specific sau nespecific, astfel:

- în tiroidita acută microbiană, combaterea factorului etiologic constă în antibioterapie intensă cu antibiotice recrutate în funcție de antibiogramă, când aceasta poate fi efectuată (din focarele de vecinătate sau hemocultură) sau cu antibiotice cu spectru larg când identificarea nu este posibilă; eficiența acestui tip de tratament este direct proporțională cu rapiditatea instalării sale, cu durata aplicării, cu aprecierea exactă a intensității procesului morbid și stabilirea dozei eficiente, ceea ce permite o vindecare completă, fără sechele morfologice sau funcționale;
- în infecțiile cronice, de exemplu în insuficiența corticosuprarenală cronică primară bacilară – boala Addison – se folosește chimioterapia specifică, continuă sau discontinuă, uni- sau pluri-medicațională; în aceste cazuri tratamentul are drept scop limitarea procesului morbid la distrucția glandulară indusă până la punerea diagnosticului și menținerea unor rezerve morfofuncționale;
- în inflamația subacută tiroidiană de origine virotică, în funcție de stadiul

evolutiv și de intensitatea fenomenelor clinice în momentul punerii diagnosticului, se impune terapia cu antiinflamatoare nesteroidice sau steroide, separat sau combinat. Asocierea controlată a tipurilor de antiinflamatoare poate reduce doza și durata administrării lor.

II. Acțiunea imunosupresivă

Imunosupresia recunoaște eficiența terapeutică în endocrinopatii, în boala Graves Basedow, prin inhibarea imunoglobulinelor specifice TSH-like, în special a celei de stimulare a tiroidei (TSI); se uzitează antitirodiencele de sinteză (ATS) în doze mari, care par a influența și procesele imune, reducând sinteza anticorpilor – proces limitat la durata administrării ATS, sau glucocorticoizii, care anulează sinteza TSI de către limfocite. De menționat că dozele ce pun în repaus sistemul imun sunt ridicate, motiv ce duce la creșterea sensibilității la infecții a subiecților și apariția unor fenomene de iatrogenism cortizolic.

III. Acțiunea de blocare funcțională și/sau morfologică

Chimioterapia ce recunoaște acest mecanism de acțiune este variată și poate asigura:

- glandectomie funcțională chimică;
- glandectomie prin blocare funcțională asociată cu blocarea multiplicării celulare, până la acțiunea citolitică selectivă;
- blocare periferică a transformării precursorilor hormonalți în forme hormonale active.

Metoda reprezintă un arsenal terapeutic de prim rang, de largă folosință și strictă specificitate.

1. *Glandectomia chimică funcțională*

Metoda este ilustrată, în toată complexitatea sa, de folosirea antitirodienenelor de sinteză (ATS) în terapia tireotoxicozei (intoxicația cu hormoni tiroidieni) cu hipertiroidism (prin funcție crescută tiroidiană).

Tiroidectomia chimică se realizează cu ajutorul ATS care sunt reprezentate de anioni monovalenți sau de derivați de tiouree și imidazol.

Anionii monovalenți – perclorați și tiocianați – amendează biosinteza, blocând captarea iodului de către foliculul tiroidian. Folosința lor este limitată datorită efectelor adverse multiple, uneori ireversibile (anemia aplastică).

Derivații de tiouree și imidazol anulează producția hormonală tiroidiană prin depri-marea sistemului enzimatic al peroxidazelor, enzime ce controlează următoarele etape ale biosintezei: oxidarea iodului, formarea tirozinelor, sinteza tiroinelor.

Indicația acestor mijloace terapeutice are o arie lungă și cuprinde formele de hipertiroidie cu hiperfuncție globală tiroidiană și, de asemenea, copiii, adolescenții și persoanele sub 40 de ani, atunci când nu este utilă, dorită sau posibilă tiroidectomia chirurgicală sau izotropică.

Suprarenalectomia chimică poate fi o metodă singulară sau precede, ori succede, suprarenalectomia chirurgicală având drept scop anularea cortizolotoxicozei. Se realizează prin inhibitori enzimatici ai biosintezei steroide.

Se uzitează antisteroide de sinteză de tip aminoglutetimid ce anulează conversia colesterolului în 20 alfa-hidroxi-colesterol – prin blocarea 20-22 dezmolazei – deci penuria în-tregului complex steroid suprarenal, indife-rent de zona morfologică.

Semnălăm, de asemenea:

- metopyronul (SU-4855), inhibitor enzimatic al 11-hidroxilazei, blocând biosinteza steroidă în „amonte“ de for-marea corticosteronului și a cortizo-lului, deci suprarenalectomie selectivă;
- ketoconazol, inhibitor al biosintezei cortizolului prin blocarea enzimelor citocrom P₄₅₀ și a C₁₇-C₂₀-liazelor (la nivelul clivajului lanțului lateral al colesterolului). Exemplele sunt nume-roase.

Anularea sintezei de medulosuprenale de catecolamine poate fi indusă de alfa-metil-paratirozin care, blocând tirozin-hidroxilaza, blochează transformarea tirozinei în DOPA. Se uzitează, de obicei, în formele cu feocro-mocitom inoperabile, maligne sau recidivate, cu precaritate viscerometabolică.

2. *Glandectomia chimică morfofunc-țională prin acțiune citolitică selectivă*

Acest efect terapeutic este indus de același drog care produce inițial o excludere func-țională a glandei, pentru ca apoi să realizeze și excluderea morfologică. Exemple:

- în carcinomul corticosuprarenal sau în formele inoperabile datorită maras-mului metabolic și visceral, în cele cu metastaze locale sau la distanță se uzitează ca tratament pregătitor supra-renalectomia chimică tranzitorie cu substanțe anticortizolice și adrenoli-tice, cu acțiune selectivă pe zona fasciculată și reticulată, acțiune mani-festă doar în perioada administrării; astfel, se folosește op'DDD izomer al DDT cu efect citotoxic asupra celulei adrenocorticale, ducând la degenera-rea mitocondriilor și la reducerea biosintezei cortizolului;

- carcinomul adreno-glomerular beneficiază de acțiunea citotoxică a cisplatinului, necesitând însă doze mari și prelungite; de asemenea, prezintă riscul unor fenomene secundare majore, ceea ce îi limitează folosirea;
- exemplul cel mai tipic pe care îl ilustrează această categorie de droguri îl constituie folosirea bromocriptinei în terapia hiperprolactinemiei tumorale (prolactinomul).

Bromocriptina face parte din grupul ergopeptinelor, alcaloizi extrași din secara cornută, și are ca rol antagonizarea prolactinei (PRL), blocându-i receptorii, inhibându-i sinteza și excreția.

Efectul bromocriptinei este dublu: anti-secretor de PRL și antitumoral (citonecrotic), efectele însă necesită doze diferite. Efectul antitumoral necesită doze de zece ori mai mari decât dozele antisecretorii și o perioadă prelungită de administrare. Efectul este însă tranzitoriu, pe durata tratamentului, de ajuns însă pentru a crea cadrul optim folosirii altor metode terapeutice.

3. Blocarea periferică a transformării precursorilor hormonală în forme hormonale active

O serie de hormoni nu sunt recepționați periferic sau nu-și manifestă pe deplin funcțiile, necesitând transformarea lor în forme hormonale recunoscute sau active.

Astfel, tiroxina (T_4) se convertește periferic în triiodotironină (T_3) formă activă, proces ce este controlat de un sistem enzimatic al 5 și 5' monodeiodazelor sau testosteronul (T) prin transformarea la nivel de receptor în dihidrotesteron (DHT) ce își manifestă pe deplin rolul. Procesul este indus enzimatic de 5-alfa-reductază.

Putem concluziona că inhibiția acestor sisteme enzimatice periferice constituie o metodă terapeutică adjuvantă în patologia hiperfuncțională – în tireotoxicoză sau androgenotoxicoză.

Blocarea sistemelor 5 și 5' monodeiodazelor ce reduc sau anulează conversia T_4 în T_3 este realizată de beta-blocanți adrenergici (propranolol etc.), antitiroidiene de sinteză (propiltiouracilul), preparate de litium, glucocorticoizi.

Interferarea 5 alfa-reductazei, cu reducerea până la anulare a transformării testosteronului în DHT, este realizată de cyproteronul acetat, medicație selectivă în sindroamele de androgenizare.

Semnalăm, de asemenea, medicația ce blochează receptorii pentru anumiți hormoni activi, fiind reprezentată de spironolactonă, cimetidină, care inhibă receptorii androgenici pentru DHT.

Radioterapia

Radioterapia folosește diferite tipuri de radiații în tratarea bolilor endocrine, în scop antiinflamator, antitumoral sau de distrucție a țesutului funcțional.

– Radioterapia externă este metoda de elecție pentru microadenoamele intrahipofizare sau macroadenoamele intraselarare. Acest tip de radioterapie este utilizat și pentru adenoamele gigante, cu evoluție inferioară – spre sinusul sfenoidal – și chiar cele dezvoltate supraselar, dar care nu au produs încă tulburări nervoase grave.

În afara rx-terapiei clasice externe, se mai folosesc și alte metode radice, ca: radioterapia de supravoltaj, cobaltoterapia, particule accelerate de mare energie etc.

În cazul tumorilor intraselarare se utilizează și radiația internă prin implantul hipofizar

transfenoidal cu Yttrium sau Aur radioactiv. Aprecierea cantității de razi necesară tumorolizei se calculează în funcție de mijlocul terapeutic uzitat.

– Folosirea iodului radioactiv în hiperfuncția tiroidiană realizează o radioterapie internă selectivă și activă asupra țesutului tiroidian, ce are drept rezultat distrucția și inhibarea reproducerii celulelor tiroidiene – tiroidectomie izotopică. Este o metodă cu largă indicație, bine tolerată, avantajoasă, economică, simplă și eficientă, urmată de complicații minime.

Doza de I^{131} este variabilă, cu administrare unică sau repetată, în funcție de dimensiunile tiroidei și de intensitatea fenomenelor funcționale.

– Folosirea I^{131} în scop distructiv se aplică, de asemenea, resturilor de țesut tiroidian care nu pot fi excluse chirurgical și metastazelor Iod-captatoare loco-regionale sau la distanță în cancerul tiroidian diferențiat. Dozele sunt manevrabile în funcție de cantitatea de țesut captator (apreciat prin scintigramă) și repetabile până la negativarea persistentă a scintigramei.

– Iradierea externă este rar folosită în formele de cancer tiroidian diferențiat. De asemenea, este necesară ca măsură suplimentară în formele tardiv diagnosticate, cu evoluție rapidă și răspuns diminuat sau minim la terapia cu iod radioactiv. În formele nediferențiate însă, prin precaritatea rezultatelor terapeutice chimice și chirurgicale, apelăm și la iradierea externă prin roentgentherapie convențională sau cobaltoterapie, în speranța unei distrucții cât mai largi.

Apelăm uneori, în special în formele de tiroidă subacută recidivantă, la roentgentherapie externă în scop antiinflamator, în doze moderate.

Dietetica

Cantitatea și calitatea principiilor alimentare constituie un arsenal terapeutic în majoritatea bolilor endocrine, fiind diferențiat în funcție de acțiunea excesului sau minusului hormonal ce caracterizează boala.

– În sindroamele hiperanabolice interesează atât cantitatea, cât și calitatea, regimul hipocaloric-hipoglucidic, hipolipidic fiind regulă. Pentru combaterea hiperinsulismului funcțional – motivație princeps a excesului ponderal – dieta va controla și ritmul meselor, crescând frecvența lor.

– În sindroamele hipoanabolice prin catabolism crescut sau predominanța fenomenelor antianabolice se impune un regim hipercaloric, proporția între glucide, lipide, proteine fiind individualizată în funcție de excesul sau minusul hormonal, hiperproteic în diabetul zaharat, hipercorticism, hipertiroidism, hipoglucidic în diabet etc.

– Mineralele trebuie corelate cu tipul patologiei endocrine; regimul va fi hipersodat în insuficiența corticosuprarenală cronică primară sau secundară, hiperpotasic în hipercorticism, hiperaldosteronism sau folosirea de diuretice sau laxative (ca tratament adjuvant), hipercalcic în insuficiența paratiroidiană, osteoporoză etc.

– Alimentația bogată în oligoelemente este diferențiată: în hipercorticism – zinc, hipertiroidism – seleniu, hipogonadism – seleniu, cobalt, etc.

– Evitarea alimentației conservante sau potențial agresive asupra tubului digestiv în insuficiența corticosuprarenală indiferent de formă (pentru a evita exagerarea tranzitului, deshidratarea).

Climatoterapia

Climatoterapia este un tratament adjuvant în terapia endocrină, uneori cu rezultate remarcabile.

– Climatul marin sau montan (peste 1000 m înălțime) stimulează biosinteza tiroidiană și este benefic în insuficiența tiroidiană.

– Climatul de cruțare (colinar, subalpin – 400-800 m înălțime) constituie un adjuvant prețios în hipertiroidie, climax etc.

– Evitarea expunerii la soare în bolile cu excitabilitate neuropsihică, dar mai ales a celor cu sindrom de virilizare etc.

Psihoterapia

Psihoterapia are un rol deosebit în combaterea acuzelor subiective induse de boala primară endocrină sau de combaterea factorilor psihici ce pot induce tulburări în sfera endocrină.

– Adesea este unic tratament în tulburările de dinamică sexuală, fără acoperire morfofiziologică endocrină, prin crearea unui statut de înțelegere a polimorfismului activității sexuale și a diferențelor morfologice, de cunoaștere a normalității, de combatere a factorilor inhibitori etc.

– Este absolut necesară în tratamentul psihosindromului din tulburările de virilizare, prin combaterea sentimentului de izolare, de găsire a soluțiilor cosmetice, de evitare a retragerii din viața socială, de inducere a încrederii în terapia bolii, adesea de foarte lungă durată.

– Psihoterapia contribuie la combaterea sentimentelor de frustrare, vinovăție și marginalizare a bolnavilor cu infertilitate, la acceptarea soluțiilor sociale atunci când cele medicale nu au rezultate pozitive.

– Această metodă terapeutică permite dezvoltarea sentimentului de încredere în rezultatele benefice ale actului medical în combaterea tulburărilor dismorifice din endocrinopatii, crearea unui confort psihic prin combaterea complexelor induse de boală,

prin exacerbarea grijei față de propria persoană, ceea ce ar putea conduce o mascare a elementelor dismorifice etc.

– Psihoterapia contribuie, de asemenea, la combaterea stresului psihic, atât cât îi poate permite viața modernă, stres psihic ce adesea poate fi incriminat etiologic în declanșarea unor tulburări endocrine (vezi boala Basedow) etc.

Metode specifice

Terapia endocrină recunoaște măsuri cu grad major de specificitate, strict individualizate, cu scop substitutiv, inhibitor sau stimulator, având ca instrument de lucru hormonul și schema de aplicare cibernetică – mecanismul de feedback.

Metoda substitutivă

Metoda se bazează pe aportul exogen hormonal în combaterea insuficienței endogene. Necesită:

- un diagnostic exact;
- o riguroasă dozare a minusului hormonal;
- o dinamică elastică, variabilă (pentru a putea surprinde momentul saturației hormonale și evitarea supradozajului);
- individualizarea în funcție de condițiile climatice și necesitățile imediate, vitale ale organismului.

Când substituția este prelungită, acoperind perioade întregi ale existenței, uneori toată viața, trebuie să ținem seama de modificările constelației endocrine personale în funcție de vârstă, sex, de necesarul hormonal, de proporții și ajustări variabile la diferite etape de viață.

Metoda substitutivă prezintă avantajul refacerii exogene a echilibrului hormonal, cu inducerea echilibrului metabolic și visceral, dând posibilitatea reîncadrării sociale a

bolnavului, dar este dezavantajată de faptul că eficiența sa este limitată doar la perioada de administrare.

De reținut:

- substituția prelungită pune în repaus țesutul glandular sănătos prin mecanismul atrofiei induse prin inhibiția de tropi hipofizari; atrofia este evidențiată atât la nivelul glandei țintă cât și la nivel hipofizar (prin inhibiția liberinelor hipotalamice); prezența sau nu a atrofiei compensatorii este în funcție de doză, puțin probabilă la doze minime necesare substituției, probabilă însă la creșterea lor;
- substituția nu se practică întotdeauna cu hormonii glandei afectate – de exemplu cu hormoni hipofizari tropici, ci cu hormonii glandelor care sunt afectate de deficitul de hormoni hipofizotropi (vezi substituția hipofizară);
- substituția va fi continuă sau intermitentă, în funcție de timpul de manifestare a deficienței hormonale, pentru a evita fenomenele de supradozaj;
- substituția este prelungită sau permanentă (toată viața), în funcție de glanda afectată și de rolul grupului hormonal în organism.

Toată viața, în insuficiența tiroidiană (mixedem), diabet zaharat, insuficiența cronică corticosuprarenală etc. și limitat în insuficiența ovariană, cunoscând că impregnarea estroprogestronică acoperă în mod normal aproximativ jumătate din media de vârstă a femeilor (între 12-15 ani, de la pubertate până la 48-50 ani, climaxul).

Uneori aportul exogen hormonal nu acoperă numai aportul substitutiv – de proteză – ci este necesară și inducerea altor efecte. De

exemplu, administrarea testosteronului face substituția gonadică, dar asigură și tonusul cerebral și general al individului. Tratamentul substitutiv al glandelor hipofizo-dependente este necesar și pentru asigurarea supresiei tropilor hipofizari și hipotalamici, terapie obligatorie pentru a combate efectele excesului lor prin defrenarea mecanismului de feedback, cu antrenarea modificărilor reactive morfologice hipofizare (S. Nelson, tumori reactive etc.).

Tratamentul substitutiv este individualizat în funcție de glanda afectată:

1. Substituția tiroidiană, deci substituția deficitului de T_3 - T_4 , va asigura:

- creșterea și dezvoltarea în parametrii normali;
- acoperirea perioadei de dependență morfofuncțională a SNC față de hormonii tiroidieni;
- derularea normală a proceselor metabolice;
- aducerea în parametrii normali, la nivel plasmatic, a T_3 și T_4 .

Alegerea produsului substitutiv se efectuează în funcție de scopul urmărit, alegând între T_4 sau T_3 sau amestecul T_4 + T_3 în proporție fiziologică.

Tiroxina (T_4) este produsul sintetic cu cea mai largă folosință care asigură substituția fiziologică, fiind hormon depozit supus conversiei periferice în T_3 , în funcție de necesități.

Triiodotiroxina (T_3) se administrează atunci când este necesară o acțiune imediată, agresivă, dar ușor controlabilă.

De reținut:

- manevrabilitatea dozelor substitutive și asocierea cu adjuvante (coronarodilatatoare) în insuficiența tiroidiană cu

- afectare cardiacă – cardiopatie ischemică;
- la bolnavii cu disfuncție asociată corticosuprarenală secundară prin afectarea fie a axului hipotalamo-hipofizo-adrenal, fie primar adrenală (sindromul Schmidt), tratamentul cu hormoni tiroidieni poate agrava hiposuprarenalismul și induce criza acută; deci, substituția tiroidiană se va institui după echilibrarea adrenală prin terapia cortizolică;
 - intervențiile chirurgicale la hipotiroidieni – indiferent de tip sau organ – dacă este posibil, se vor amâna până la asigurarea eutiroidiei; în caz de urgență sau substituție incompletă, evoluția va prezenta doar o relativă securitate datorită tulburărilor trofice și metabolice induse de hipotiroidism;
 - dozele substitutive de hormoni tiroidieni se adaptează în funcție de gradul alterărilor metabolice și al celor viscerale, de terapia asociată, de sezon etc.; astfel:
 - crește necesarul de hormoni tiroidieni în tratamentul cronic cu insulină sau cu sulfamide hipoglicemizante;
 - cresc efectele anticoagulantelor;
 - scade rapid și considerabil efectul digitei și al β -blocantelor;
 - reduce rata administrării diureticelor și/sau a somnificelor;
 - crește rata administrării sedativelor;
 - se impune mărirea dozelor substitutive de hormoni tiroidieni în tratamentul cu Dilantin, pentru a recupera rata lor rapidă și crescută de metabolizare.
 - cresc dozele în perioada cu temperaturi scăzute.

2. Substituția corticosuprarenală se face prin aportul exogen al mixturii hormonale formate din gluco-, mineralocorticoizi și sexoizi. Este un tratament continuu, susținut, la doze eficiente, deziderate de la care nu trebuie să ne abatem, ținând seama că fără aportul hormonal corticosuprarenal nu există viață.

Este necesară respectarea unor precepte:

- echivalența dozelor (20 mg cortizon = 5 mg prednison = 4 mg triamcinolon = 1 mg superprednol etc.);
- capacitatea de retenție sodică (cortizolul și cortizonul au capacitatea dublă față de prednison etc.)
- dozele, indiferent de produsul folosit, trebuie să corespundă echivalentului cortizolemiei normale (30-50 mg);
- ritmul de administrare trebuie să respecte ritmul circadian al cortizolemiei normale cu două treimi dimineța, o treime după amiaza;
- dozele să fie elastice, crescând direct proporțional cu stresul: suprasolicitația fizică, infecții, sarcina în primul trimestru, dar mai ales travaliul, traumatisme de orice natură până la de zece ori valorile bazale (reglarea stresului);
- tratamentul este continuu, iar dozele diferă în funcție de starea bolnavului;
- asocierea glucocorticoizilor cu mineralocorticoizi se impune doar când hipotonia cardiovasculară nu este controlată; asocierea cu androgeni adrenali este aproape regulă pentru efectul lor anabolizant;
- este recomandabil ca bolnavii addisonieni, ca și diabeticii, să aibă asupra lor un mijloc de atenționare publică a precarității sănătății (carnet medical, medalion, brățară etc.), prin care să se

facă cunoscute diagnosticul și tratamentul ce trebuie aplicat în caz de urgență – insuficiență acută adrenală.

De reținut:

- suplerea glucocorticoidă necesită doze destul de constante, în funcție de greutatea corporală, dar variabile în funcție de unii parametri morfologici sau funcționali;
- doza crește sensibil la longilini cu activitate intensă;
- doza scade, uneori semnificativ, la bolnavii în vârstă sau hipertensivi;
- sarcina agravează evoluția cu insuficiență CSR cronică în primul trimestru, asigură o stare de confort în trimestrele II și III (prin aportul adrenal al feto-sului), nașterea fiind un stres major;
- unele medicamente cresc metabolismul glucocorticoizilor, terapia substitutivă necesitând doze sporite ca în cazul administrării fenobarbitalului sau difenilhidantoinelor;
- din contră, în boli cu alterare hepatică, prin diminuarea metabolismului, dozele corticoizilor vor fi mai scăzute etc;
- regimul alimentar necesită aport crescut de glucide, bolnavii fiind dependenți de glucoza de aport.

3. Substituția gonadică este diferită în funcție de sex, substituție testiculară și substituție ovariană.

I. Scopul tratamentului în insuficiența testosteronică este de a oferi organismului hormonul care îi lipsește și pe care nu-l poate sintetiza.

Tratamentul este substitutiv și se aplică atâta timp cât organismul necesită prezența hormonului, urmărindu-se fie sexualizarea hormonală – dezvoltarea pilozității, a penisului,

îngroșarea vocii, dezvoltarea scheleto-musculară, stimularea apariției și menținerii apetitului sexual – fie menținerea acestor caractere de-a lungul vieții.

Se preferă folosirea preparatelor cu resorbție lentă, care să asigure o concentrație testosteronică a bărbatului normal de 10-25 mg/zi.

Efectele tratamentului sunt expresia atributelor fiziologice ale testosteronului, și anume: efect specific sexualizant morfologic și comportamental și efect nespecific metabolic. Efectul sexualizant morfologic este mediat enzimatic de 5-alfa-reductază, enzima care transformă testosteronul – prehormon – în dehidrotestosteron – forma activă.

Efectul sexualizant al testosteronului este în funcție de orarul de masculinizare a structurilor sexualizabile. Astfel:

- ductul wolffian din care se formează organele genitale interne masculine (epididim, canal deferent, vezicule seminale, prostată) nu poate fi influențat de testosteron decât între luna a 2-a și a 3-a de viață intrauterină;
- masculinizarea sinusului urogenital și cea a organelor genitale externe sunt mediate de prezența testosteronului între luna a 3-a și a 5-a a vieții intrauterine;
- între luna a 5-a și a 7-a are loc, tot sub influența testosteronului, sexualizarea neurocomportamentală;
- unele elemente – de exemplu penisul și scrotul – odată formate, rămân însă permanent controlabile de testosteron; de asemenea, caracterele sexuale secundare cucerite odată cu sexualizarea puberală.

II. Tratamentul substitutiv ovarian trebuie să reproducă cât mai fidel funcția estrogenică

a ovarului normal, ciclicitatea sa selenară (lunară).

Modelul funcției ovariene normale este alcătuit din două segmente (faze) hormonale:

- faza estrogenică, care începe în prima zi a ciclului (a menstriei) și durează 14 zile;
- faza esto-progesteronică ce durează următoarele 14 zile.

Tratamentul substitutiv nu poate să reproducă în totalitate evenimentele hormonale ale ciclului, dar poate asigura impregnarea organismului la timp și cu cantitatea necesară de estrogeni și progesteron.

Schema de tratament substitutiv cu hormoni ovarieni are următoarele secvențe: administrarea de estrogeni 21 de zile consecutive și de progesteron o perioadă de 10 zile, începând cu a 15-a zi de etinilestradiol; după 7 zile de pauză, se reia.

Acest tratament, repetat lunar, induce, în funcție de momentul instalării sale, apariția fenomenelor de sexualizare hormonală: menstrua, dezvoltarea sânilor, a pilozității, a dispoziției adipoase etc. și totodată menținerea lor pe întreaga perioadă a administrării sale, de obicei până la vârsta cronologică medie a instalării climaxului.

Dozele substitutive sunt calculate – în limitele largi ale normalului – în funcție de răspunsul tuturor receptorilor estrogeni – uter, vagin, glande mamare etc.

4. Substituția antehipofizară este condiționată de tropii interesați, unici sau multipli, de specificitatea de specie (vezi STH-ul) sau de specificitatea imunologică (restul de tropi).

Astfel: substituția exogenă de somatotrop este condiționată de structura sa specific umană, de prezența cartilagiilor de creștere și totodată a receptivității lor, de prezența somatomedinelor, inactivarea lor prin prezența anticorpilor.

Substituția celorlalți tropi hipofizari, care își manifestă acțiunea prin intermediul glandelor țintă, este discutabilă deoarece:

- nu au fost în totalitate sintetizați, iar hormonii de origine umană în formă pură se obțin cu mare dificultate;
- induc în timp apariția autoanticorpilor ce motivează descreșterea progresivă a efectelor lor;
- calea de administrare parenterală este greu acceptată de către bolnav, iar cea digestivă este inoperantă, date fiind distrugerea și inactivarea hormonilor proteici;
- timpul de înjumătățire la majoritatea acestor hormoni fiind foarte scăzut, sunt necesare administrări repetate la intervale de timp mici;
- investiția materială pentru producerea și procurarea lor este excesivă, ceea ce îi face neeconomicoși.

Argumentând, pe scurt, impracticabilitatea acestei terapii, devine evidentă utilitatea tratamentului substitutiv al tuturor glandelor hipofizo-dependente antrenate în procesul patologic, deoarece asigură:

- suplerea controlată a deficiențelor hormonale;
- manevrarea cu ușurință a dozelor în funcție de necesarul organismului la un moment dat (condiții bazale sau de stres);
- economia actului medical.

Tratamentul substitutiv în insuficiența hipofizară parcurge secvențe obligatorii; se începe cu substituția hormonilor cortico-suprarenali până la un echilibru cvasistabil, apoi se asociază substituția hormonilor tiroidieni și în final substituția gonadică.

Tratamentul substitutiv necesită o cooperare avizată din partea bolnavului, cunoașterea

exactă a mijloacelor terapeutice, a scopului lor, a posibilelor accidente sau complicații și a modului de a le combate.

Tratamentul echilibrează funcțiile organismului dependente direct de un anumit hormon sau pe cele cumulate, dependente de interacțiunea tuturor hormonilor administrați, de exemplu combaterea hipoglicemiei.

Singurul neurohormon hipofiziotrop cu folosință curentă în terapie (de substituție) este LRH-ul (vezi inductori ai ovulației, criptorhidie, pubertate întârziată), iar singurul trop uzitat este derivatul sintetic al ACTH-ului – synacten sau cortrosyn – căruia, structural, îi lipsește segmentul 25-39 de aminoacizi, cel ce este vinovat de specificitatea imunologică.

Metoda stimulatorie

Metoda se bazează pe capacitatea stimulatorie a hormonilor folosiți și pe capacitatea reactivă a țesutului glandular stimulat.

Această metodă poate lua în considerare:

- factori naturali, cu acțiune indirectă, ca: lumina, temperatura, altitudinea, alimentația ce determină hipertonie hipotalamică;
- mijloace cu acțiune directă – *releasing factors* (liberine) hipotalamice sau tropi hipofizari.

Metoda poate da rezultate eficiente și de lungă durată.

Metoda stimulatorie se adresează în special patologiei glandelor hipofizo-dependente care necesită fie refacerea morfologică (prin manifestarea efectului tropilor de stimulare trofică), fie refacerea funcțională (prin efectul lor de stimulare a proceselor de biosinteză hormonală).

Terapia cu neurohormoni hipofizotropi sau cu tropi hipofizari își recunoaște utilitatea în patologia endocrină secundară (prin leziune

hipotalamică sau hipofizară) ca stimulatori sau substituție, asigurând normofuncționalitatea glandei periferice țintă.

Este folosită în insuficiența secundară testiculară și ovariană, criptorhidie, inducere a ovulației, stimularea spermatogenezei etc.

Asigură, de asemenea, refacerea hipoplaziei sau atrofiei țesutului endocrin induse prin tratamente exogene sau procese tumorale primare al căror exces hormonal produce inhibiția factorilor hipotalamici sau hipofizari și hipoplazia țesutului sănătos (vezi hipercorticismul tumoral, adenomul toxic tiroidian, hipercorticismul sau hipertiroidismul iatrogen).

Terapia de stimulare prelungită și excesivă poate duce la o epuizare funcțională a glandei țintă, stimularea de durată putând provoca hiperplazie cu hiperfuncție (așa se explică hiperfuncțiile glandelor țintă în tumorile hipofizare secretante de TSH, ACTH etc.).

Efectul poate fi realizat și endogen, de exemplu în hiperplazia bontului tiroidian post-tiroidectomie, prin defrenarea de TSH, sau exogen, prin administrarea prelungită de ACTH în boli ca astmul bronșic, leuconevroză etc.

Efectul stimulator al hormonilor proteici poate fi anulat prin apariția anticorpilor.

Tot o metodă stimulatorie poate fi considerată inducerea fenomenului de rebound prin blocarea prealabilă a liberinei hipotalamice și a tropului hipofizar cu hormonul glandei țintă (inhibiție) și suprimarea bruscă ce determină defrenarea hipofizară.

Metoda inhibitoare

Metoda se bazează pe mecanismul cibernetic de retroacție – de feedback – și urmărește normalizarea unui plus hormonal și de masă glandulară produs prin factori stimulatori în exces. Inhibiția poate fi:

- specifică, prin uzitarea hormonului elaborat de glanda țintă asupra tropului său hipofizar;
- nespecifică, prin inhibiția uni- sau pluritropă dată de doze crescute endo- sau exogene de hormoni circulanți. De exemplu, dozele crescute de cortizol inhibă ACTH-ul, dar totodată și ceilalți tropi hipofizari, prin inhibiție nespecifică, cu realizarea unui tablou clinic și hormonal de insuficiență hipofizară pluritropă – bineînțeles cu caracter tranzitoriu – pe durata procesului morbid.

Terapia inhibitorie hormonală pune în repaus sau diminuează funcționalitatea glandei interesate (etajele hipotalamic și hipofizar al endocrinostatului), dar totodată face substituție (la nivelul glandei tiroide), iar prin administrare exogenă, în funcție de doză și durată, poate determina hiperfuncție iatrogenă.

Exemplele cele mai concludente în acest sens sunt: terapia substitutivă obligatorie în pierderea de sare din sindromul adrenogenital sau substituția din suprarenalectomie bilaterală din boala Cushing, doză suficientă pentru a fi totodată supresivă de ACTH, acțiune obligatorie pentru a combate hiperplazia suprarenală în adrenogenital sau tumoarea reactivă hipofizară (S. Nelson). În afară de inhibiția axului hipotalamo-hipofizar de către diferiți hormoni ai glandelor țintă, se mai descrie o serie de produși chimici nehor-

monali cu acțiune inhibitorie pe o anumită axă sau la niveluri diferite. Astfel:

- cyproheptadina scade tonia întregului ax hipotalamo-hipofizo-adrenal provoacă diminuarea cantitativă a tuturor mesagerilor hormonală – corticoliberină, ACTH, cortizol;
- cyproteronul acetat scade secreția de LH, diminuează secreția de ACTH, pune în repaus gonada, inhibă 5-alfa-reductaza, cu reducerea conversiei testosteronului în DHT.

Putem include în terapia inhibitorie și terapia cu barbiturice, tranchilizante, derivate rezerpinice etc., care scad tonusul hipotalamic și, indirect, funcționalitatea endocrină.

Trecerea în revistă a principiilor, metodelor și mijloacelor terapeutice, precum și modul lor de clasificare a făcut ca metodele cronoterapice să fie dispersate după alte criterii. Insistăm, însă, asupra acestui mod terapeutic care încearcă să refacă ceasul biologic hormonal, în adaptarea organismului: tratamentul substitutiv cortizolic, tratamentul substitutiv estroprogesteronic, tratamentul stimulator în infertilitate etc.

*

Pentru obținerea unor rezultate de durată, eficiente, prompte, selective, economicoase, metodele terapeutice se combină concomitent sau succesiv: cele nespecifice cu cele specifice, cele inhibitorii cu cele substitutive, cele hormonale cu alte tipuri de substanțe chimice etc., combinații dictate de obiectivele terapiei.

IATROGENIA ENDOCRINĂ – INCOMPETENȚĂ SAU ALTERNATIVĂ TERAPEUTICĂ

MOTTO:

Pentru a-ți însuși arta medicinei, este necesară înainte de toate o predispoziție naturală; dacă aceasta lucrează împotriva, toate sunt zadarnice.

Hipocrate – Aforisme

Pentru a cuantifica aportul benefic sau malefic al medicului în prevenirea, tratarea sau provocarea unei boli este necesară o definiție clară a iatrogeniei și a conținutului său.

Dezvoltarea, diversificarea și evoluția fiziopatologiei, a mijloacelor și metodelor terapeutice a creat o scară calitativă de definire a iatrogeniei, astfel:

– În „Dicționarul de Neologisme“ (Editura Academiei, București 1978) iatrogenie înseamnă: „producerea unei boli de către un medicament prescris, luat în doze prea mari sau timp prea îndelungat; a produce boala de către medic“;

– Prof. dr. Ștefan M. Milcu, în „Probleme deontologice ale bolilor iatrogenice“ (1973), consideră că iatrogenia „se referă la bolile provocate de medic prin modul cum practică anamneza, examenul bolnavului și mai ales prin felul cum aplică tratamentul. Se referă de fapt la mecanismul prin care se produc afecțiunile ce pot fi numite «iatrogenoze»“ ;

– În 1999, prof. dr. C. Dumitrache completează conținutul noțiunii, formulând-o astfel: „Iatrogenia înseamnă inducerea unei boli de către medic, conștient – ca act terapeutic –

sau inconștient – prin arbitrariul metodelor și mijloacelor terapeutice. Definirea trebuie completată și cu situația frecventă, repetabilă și cu efect ades devastator în care bolnavul devine inductor al iatrogeniei prin autotratare, fie prin automedicație motivată de «cunoștințe» laice, fie prin nerespectarea perioadei de tratament a unei prescripții medicale, inițial corect prescrisă“.

Cele câteva elemente luate în discuție în încercarea unei definiții complete a iatrogeniei arată profunzimea și importanța fenomenului, cunoașterea, controlul și folosirea lui făcând parte din bagajul informațional, motivațional și relațional al medicului.

Putem concluziona că specialistul lucrează cu două noțiuni:

- *iatrogenie* – mecanismul și mijlocul prin care dorim sau/și reușim să inducem o boală, și
- *iatrogenoza* – boala rezultată din folosirea manevrelor medicale.

Inițial, studiul iatrogeniei și al iatrogenozelor a fost abordat în principal prin prisma deontologiei sau a bioeticii actului medical, și nu ca o manevră studiată, gândită și aplicată voit în scop terapeutic.

Tradițional, clasificarea formelor clinice ale iatrogenozelor cuprindea:

1. Iatrogenoze medicamentoase;
2. Iatrogenoze chirurgicale;
3. Iatrogenoze de explorare;
4. Iatrogenoze de spital;
5. Iatrogenoze induse.

Pentru noțiunile generale oferite și crearea ambianței subiectului, studiul acestei clasificări devine un act obligatoriu, instructiv și pregătitor, ce dublează permanent profesionalismul medical.

1. Iatrogenozele medicamentoase

Sunt cele mai frecvente și sunt consecințele unor indicații și posologii neadecvate, ale abuzului de medicamente, polipragmaziei și automedicației.

Orice medicament poate fi toxic, totul depinzând de: individualitatea bolnavului, de momentul biopatologic, de doză și posologie; medicamentele, în diversitatea lor, prin substanța activă sau prin excipienți pot da reacții alergice și/sau toxice, comportând un risc iatrogen major.

Componența deontologică în iatrogenia medicamentoasă decurge din nerespectarea următoarelor reguli:

- necunoașterea proprietăților, toxicității, indicațiilor și contraindicațiilor unui medicament prescris;
- aplicarea unei posologii fără a ține seama de particularitățile organismului;
- administrarea unui preparat și mai ales a unei mixturi a cărei formulă sau compoziție nu o cunoaștem;
- absența supravegherii sau insuficienta supraveghere a bolnavului după administrarea medicamentelor, ceea ce împiedică observarea fenomenelor de intoleranță sau toxicitate, sau are ca rezultat depistarea lor tardivă;

În ideea combaterii iatrogeniilor medicamentoase se propun:

- eliminarea sau supravegherea medicamentelor cu toxicitate dovedită de practica clinică sau cu doză terapeutică apropiată de cea toxică;
- controlul riguros al medicamentelor noi și sesizarea efectelor secundare acute sau cronice;
- un control clinic riguros al medicamentelor;
- combaterea polipragmaziei și automedicației;
- cunoașterea și evitarea interferențelor chimice sau clinice ale diverselor preparate.

2. Iatrogenozele chirurgicale

Pot fi provocate prin:

- eroare de diagnostic care duce la indicația intervenției chirurgicale;
- pregătirea preoperatorie inadecvată;
- procedee de reanimare și terapie intensivă;
- actul tehnic chirurgical propriu-zis;
- asistența intra- și postoperatorie imediată;
- procedee chirurgicale excesive radicale sau conservatoare.

3. Iatrogenozele de explorare

Rezultă din riscul explorărilor funcționale, biochimice sau bioptice, responsabilitatea fiind purtată nu numai de echipa care le realizează, ci în egală măsură și de medicul care le solicită. Explorările invazive, substanțele greu eliminabile sau cele ce constituie materia primă pentru unele sinteze fac destul de frecvent din explorări cauze de iatrogenie.

4. Iatrogenozele de spital

Sunt reprezentate de: boli infectocontagioase (hepatite, HIV) transmise prin

inoculări și transfuzii, infecții intraspitalicești, administrarea greșită a medicației urmată de accidente toxice sau neacordarea la timp a unei asistențe medicale de urgență, de regulă datorată fie unor vicii organizatorice, fie unor cunoștințe profesionale subliminare, fie unei baze materiale precare. Sunt cauze care în mod normal parcurg un traseu descendent.

5. Iatrogenozele induse

Reprezintă acea latură a iatrogeniei ce cuprinde tulburările somatice induse pacientului de comportamentul său în timpul anamnezei, examinării, în conducerea terapiei etc., prin discuțiile directe sau cele indirecte purtate cu persoanele însoțitoare; reprezintă acea latură a iatrogeniei în care responsabilitatea medicului este primordială, nelimitată și imprevizibilă. Uneori însă, acest moment „creator“ de sănătate sau de îndoială poate fi esențial în evoluția unui bolnav.

Iatrogenismul pozitiv al acestui moment nu poate fi comensurabil și rezultatul său uneori poate să depășească orice așteptări. Probabil comportamentul în aceste clipe este declanșatorul, susținătorul și binefăcătorul relației medic-pacient în care profesionalismul medical este întărit și susținut de credința, dorința și speranța pacientului.

Adaptând noțiunile generale privind iatrogenia și iatrogenozele la patologia endocrină, putem folosi drept criterii de clasificare următoarele:

A. Durata bolii indusă de către specialist;

B. Cauza pentru care s-a aplicat procedura terapeutică ce a generat iatrogenoza;

C. Motivația care a condus la alegerea unei anumite atitudini terapeutice;

D. Momentul ontogenetic în care a fost surprins organismul supus unei manevre sau metode terapeutice.

A. În funcție de „durata“ de evoluție a afecțiunii induse terapeutice, iatrogenia poate fi:

a. *Permanentă*: este generată de un act terapeutic radical și, teoretic, necesar.

Exemple:

- insuficiența adenohipofizară după hipofizectomie neselectivă sau după iradiere pentru adenoame hipofizare;
- insuficiența tiroidiană posttiroidectomie totală sau după radioiodoterapie pentru diferite tipuri de adenocarcinoame sau pentru diferite tipuri de tireotoxicoză cu hiperfuncție tiroidiană;
- insuficiența gonadică ovariană sau testiculară – prin distrucție totală chirurgicală sau radicală, modificată de o patologie la limita benignității, a unei malignități confirmate, a unor boli infecțioase specifice, traumatisme severe, sau rezultatul incompetenței medicale.

b. *Tranzitorie*: boli endocrine induse de acte medicale cu evoluție limitată în timp.

Exemple:

- diabetul insipid tranzitoriu după hipofizectomia selectivă transsfenoidală pentru adenoame hipofizare;
- hipotiroidismul indus de terapia cu anti-tiroidiene de sinteză în tireotoxicoză;
- hiperkorticismul postcorticoterapie indicată la un bagaj patologic excesiv: alergic, dermatologic etc.

B. În funcție de „cauza“ pentru care s-a aplicat procedura terapeutică generatoare de iatrogenoze, se întâlnesc următoarele situații:

a. Manevra aplicată reprezintă o soluție terapeutică absolut necesară controlării procesului morbid. Exemple:

- insuficiența corticosuprarenală cronică primară postsuprarenalectomie bilaterală totală în boala Cushing;

- tetania paratireoprivă postparatiroidectomie pentru boala Recklinghausen.

b. Patologia indusă apare ca o complicație terapeutică. Exemple:

- disfonia posttiroidectomie prin afectarea nervilor laringei recurenți;
- tetania paratireoprivă după tiroidectomie totală prin ablația directă a paratiroidelor sau lezare vasculară.

c. Manifestările de iatrogenism induse ca efecte secundare în timpul unei scheme de tratament. Exemple:

- bromocriptina în hiperprolactinemii: greață, vărsături, hipotensiune, congestie nazală, cefalee, crampe abdominale etc.;
- antitiroidiene de sinteză în terapia tireotoxicozelor: leucopenie, reacții alergice, agranulocitoză, rash, artralgii, edeme etc.

C. În funcție de „motivația” pe care o recunoaște aplicarea unei proceduri terapeutice, putem întâlni:

1. Transformarea unei boli endocrine cu hiperfuncție hormonală în boli hipofuncționale ușor și comod controlabile. Exemple:

- insuficiența corticosuprarenală cronică postsuprarenalectomie bilaterală totală în boala Cushing;
- insuficiența tiroidiană posttiroidectomie parțială sau totală pentru guși difuze sau cu hiperfuncție.

2. Excluderea din economia organismului a unui exces morfologic transformat sau nu tumoral (malign sau benign). Exemple:

- insuficiența tiroidiană posttiroidectomie totală pentru gușile mari, poli- sau multiheteronodulare cu sau fără fenomene de compresune.

3. Inducerea unor boli secundare prin terapii de substituție hormonală de croazieră, fără evaluare adecvată. Exemple:

- riscul de osteoporoză asociat terapiei cu:
- Prednison în boala Addison la doze > 7,5 mg/zi;
- hormoni tiroidieni în hipotiroidism.

4. Realizarea unei patologii endocrine iatrogene, prin terapii corecte pentru procese morbide ale altor viscere și sisteme. Exemplu:

- sindromul Cushing iatrogen realizat prin administrarea glucocorticoizilor în doze farmacologice pentru efectul lor antiinflamator, imunosupresor în afecțiuni neendocrine – astm bronșic, poliartrita reumatoidă, LES etc.

D. În funcție de „momentul dezvoltării ontogenetice” în care a fost surprins organismul printr-o procedură terapeutică – inducătoare, se conturează:

- intrauterin: exemplu – mixedem congenital al fătului a cărui mamă a fost tratată cu I131 în primele luni de gestație;
- prima copilărie: exemplu – hipotiroidism cu nanism tiroidian sau cancer tiroidian la un copil supus iradierii regiunii cervicale anterioare pentru o afecțiune netiroidiană, fie întâmplător;
- prepuberal: efecte secundare și reacții adverse în terapia cu hormoni de creștere (comițialitate, epifizită femurală proximală, diabet zaharat, anticorpi etc.);
- preclimacteriu la femei: exemplu – risc de osteoporoză după histerectomie totală cu anexectomie;
- postclimacteriu la bărbați – patologia vârstei a treia: exemplu – andromastia secundară terapiei cu hormoni estrogeni în cancerul de prostată.

Concluzii:

În marea majoritate a cazurilor, terapia în bolile endocrine are ca motivație și obiectiv

major refacerea feedback-ului la toate palierele sale. Această abordare a patologiei induse terapeutic necesită reconsiderarea noțiunilor de iatrogen, iatrogenie și iatrogenoză, prin recunoașterea celor două fețe ale fenomenului, purtătoare de mesaje diferite, malefic în general, benefic în particular și în special în endocrinologie.

În strategia terapeutică a bolilor cronice iatrogenia reprezintă frecvent o etapă necesară, dorită, chiar un criteriu de eficiență. În cazul când nu putem recupera în totalitate un bolnav endocrin este preferabilă transformarea unei boli grave, cu evoluție imprevizibilă, în altă boală, ușor controlabilă terapeutic.

În principiu, boala endocrină alterează eșafodajul sistemelor de reglare, fie prin transmiterea mesajului informațional doar într-un sens, fie prin blocarea selectivă a unuia sau mai multor paliere ale sistemului, fie prin anarhizarea sa. Privită prin această perspectivă, iatrogenia controlată, dirijată și ținută se constituie într-o alternativă terapeutică eficientă în endocrinologie.

Lărgind sfera de interpretare, este posibil ca suma mesajelor oferite de cele trei sisteme integrative – nervos, endocrin și imun – să poată motiva și induce:

- normalitatea morfofuncțională a organismului asigurată complex de interrelații fiziologice;
- anormalitatea morfofuncțională a organismului prin dereglarea, neregnoașterea sau intervenția uneia sau alteia dintre informațiile sistemelor de reglare;

- intervenția mijloacelor și metodelor terapeutice, rațională și în cunoștință de cauză, poate genera normalitatea – vindecarea – sau o iatrogenoză ușor controlabilă terapeutic, tranzitor sau permanent.

Intervenția aleatorie și neprofesionistă poate adânci dezechilibrul și manifestările clinice, metabolice, hormonale, imune și nervoase, rezultând o iatrogenoză al cărei aspect bioetic și deontologic situează „specialistul” în afara preocupărilor medicale.

Iatrogenismul în endocrinologie poate interveni în efectuarea unei iatrogenoze prin mecanisme multiple: stimulare sau inhibiție, substituție sau protezare hormonală, blocaje ale biosintezelor hormonale sau ale receptorilor specifici, distrugerii morfologice chirurgicale sau chimice, refacerea terapeutică a controlului endocrin respectând etajele endocrinostatului etc.

Dacă în alte specialități iatrogenia reprezintă un element negativ, blamat al activității medicale, o limită în pregătirea profesională, în endocrinologie se conturează și ca un instrument terapeutic necesar, alternativ și benefic atât bolnavului, cât și specialistului.

Iatrogenia endocrină – incompetență sau alternativă terapeutică?

Sperăm că întrebarea a devenit retorică, endocrinologia recunoscând locul iatrogeniei și iatrogenozelor în labirintul interpretărilor fiziopatologice și al intervențiilor terapeutice; un singur lucru rămâne însă de precizat – iatrogenoza trebuie să fie rezultatul unei deliberări științifice, și nu paravanul incompetenței.

RELAȚIA MEDIC-BOLNAV STRES, SURSĂ DE INFORMAȚIE, ELEMENT DE DIAGNOSTIC

Relația medic-bolnav, în special cu bolnavul internat, poate lua, de cele mai multe ori, forma unei relații de stres la care bolnavul este supus în cursul consultației, dar mai ales în cursul spitalizării.

Factorii de stres sunt multipli, reacțiile bolnavului diversificate, comportamentul medicului adesea uniformizat, mai rar individualizat, elemente ce pot duce la o sărăcie a informațiilor concrete necesare unui bilanț diagnostic la subiect.

Încercarea de a enumera acești factori, ordinea aleatorie, precum și interpretarea conținutului acestora pot constitui un instrument favorabil atât medicului, cât și bolnavului.

Factorii de stres la care este supus bolnavul spitalizat

A. Anamneza făcută într-un spațiu comun, cu participare multiplă – personal medical sau alți bolnavi.

Acest factor – ce reprezintă contactul inițial cu bolnavul – poate genera diminuarea datelor informative prin anularea intimității pacientului și limitarea răspunsurilor doar la generalități sau fapte ce pot fi cunoscute de toată lumea, cu evitarea microcosmosului individual.

Chiar examenul obiectiv – în aceste condiții – poate fi limitat sau grăbit de unele reacții

pudice ale bolnavului, de teama comparațiilor, de aspectul uneori disgrațios sau al unei vestimentații intime inadecvate sau deficitare calitativ comparativ cu a altor bolnavi.

B. Distanța socială și limbajul medical
Distanța socială între bolnavii aceluiași salon, dar mai ales între bolnav și medic, constituie un element de stres greu de escaladat, ce are drept consecință o comunicare deficitară și o informație limitată.

Pe lângă această distanță socială obiectivă, dar exagerată subiectiv, adesea neintenționat, asocierea limbajului medical face ca distanța medic-bolnav să devină și mai profundă, prin crearea senzației de depersonalizare a pacientului, prin depășirea pragului de înțelegere a sa și prin interpretări în necunoștință de cauză sau lipsa discernământului în a aprecia ce îi este adresat lui, bolnavului, în cadrul unei discuții generale.

Un sentiment de anxietate nedorit se instalează și adesea devine preponderent.

C. Limitarea spațială și izolarea

Un alt factor stresant îl constituie limitarea spațială și izolarea, factori ce duc la restrângerea mobilității individului. Reducerea arealului de mișcare este adesea perceput ca o necesitate ce ține de boală și nu de conjunctura spitalicească, fapt ce adâncește frica de boală și consecințele ei.

D. Supunerea în loc de spirit critic

Condițiile de spitalizare duc la o modificare a comportamentului, aceea de supunere la actul medical cu toate dimensiunile sale, anulând spiritul critic individual.

De asemenea, depersonalizarea prin vestimentația oferită în cadrul spitalizării și domeniul de activitate necunoscut situează bolnavul într-o postură de inferioritate în ierarhia spitalicească.

E. Lipsa de informație și vizita medicală

Reprezintă elemente de stres major, cu imposibilitatea de selectare și gradare a informației, cu acumularea unor acuze ale altor pacienți sau îmbogățirea negativă a acuzelor sale prin înțelegerea eronată a discuțiilor și intervențiilor din cadrul vizitelor medicale.

De asemenea, speranța de a înțelege ce se întâmplă cu el este adesea anulată de discuția doctă (voit sau nevoit) a personalului medical.

F. Procedeele diagnostice

Procedeele diagnostice, lista de investigații și prelevarea lor, periplusul prin diverse cabinete și uneori discuțiile disperate generate de acest periplus, unele explicații sau lămuriri „binevoitoare” asupra unor rezultate, așteptarea în timp a rezultatelor, folclorul medical din bagajul de cunoștințe al colegilor de suferință reprezintă spine iritative ce pot îmbrăca intensități diferite în funcție de intelectul și/ sau temperamentul bolnavului.

G. Tratamentul

Procedeele terapeutice în sine, numărul medicamentelor prescrise, aspectul depersonalizant al terapiei centrate numai asupra maladiei, necunoașterea efectelor benefice, dar mai ales a contraindicațiilor, corelarea unor tulburări curente în cadrul bolii cu efectele terapiei etc. se constituie într-un bagaj stresant, care nu trebuie neglijat.

H. Maladia altor bolnavi

Boala colegilor de cameră sau moartea unor bolnavi ridică semne de întrebare, declanșează mecanisme relaționale uneori greu de controlat, „virusează” programul de auto-control al bolnavului și creează scenarii proprii asupra evoluției bolii sale.

Enumerarea doar a unora dintre factorii de stres la care este supus bolnavul spitalizat și modul lui de a reacționa motivează adesea statusul anxios, chiar depresiv, ce se asociază diagnosticului de bază al pacientului.

De asemenea, este o motivație și o invitație la un comportament al întregului personal medical care să prevină, să evite și să disperseze elementele de parazitare a stării autentice a bolnavului.

Cunoașterea acestor factori și evitarea lor, în cea mai mare măsură sau atât cât este posibil, cresc aria informațiilor reale legate de diagnosticul bolnavului și a posibilităților de intervenție benefice și pragmatice.

Medicul va trebui să exerseze răbdarea și flexibilitatea pentru a apăra, a grăbi sau a anula confruntarea prematură sau de durată a pacientului cu penibilul acestor stări. De asemenea, el trebuie să creeze o relație cu pacientul cât mai nestresantă, comportamentul său să se transforme într-un factor curativ, să diminueze starea de vulnerabilitate, de frustrare a bolnavului, să aibă abilitatea de a comunica sentimente și atitudini benefice, să creeze o unitate funcțională medic-pacient, să ajute bolnavii să înțeleagă că factorii stresanți descriși sunt doar secvențe și grade minore de anxietate care pot trece neobservate și că totdeauna sunt urmate de manevre de apărare caracteristice, specifice și individualizate, și să nu uite că folosința cuvântului adecvat, la timpul convenit, și a unui mod „personal” de a-l spune reprezintă o armă terapeutică redutabilă.

PARTEA A II-A

TUMORILE HIPOFIZARE

Generalități

Funcția și importanța hipofizei au fost recunoscute în a doua jumătate a secolului al XIX-lea, deși existența sa era cunoscută de peste două milenii. Numele provine din grecescul *ptuo* = a scuipa și latinul *pituita* = mucus, deoarece se credea că mucusul produs de creier era excretat prin nas de către hipofiză.

Termenul *hipofiză* provine din grecește – *hypo* = sub, *physis* = creștere – și a fost folosit prima dată de către von Soemmering în 1798.

Pierre Marie, avându-l alături pe Gh. Marinescu, a descris în 1886 acromegalia și a făcut legătura între boală și glanda hipofiză, marele neurolog român fiind și cel care a încercat prima hipofizectomie prin cauterizare și totodată a efectuat prima radiografie a mâinii unui acromegal.

În ultimul secol au fost identificați toți hormonii hipofizari, structura și funcția acestora, iar în ceea ce privește modul de reglare a tropilor hipofizari, prof. dr. Grigore Popa și Una Fielding dețin prioritate prin descrierea sistemului port hipotalamo-hipofizar în 1930.

Studiul clinic al patologiei hipofizare hiperfuncționale și al celei hipofuncționale a fost susținut de aportul investigațiilor hormonale efectuate prin metode ca RIA, ELISA, IRMA, dar și al mijloacelor imagistice – tomografia computerizată și RMN.

Implementarea metodelor histochemice moderne, cum ar fi imunocitochimia, microscopia electronică și hibridizarea *in situ*, a permis identificarea tipurilor celulare adenohipofizare și clasificarea tumorilor hipofizare.

Tratamentul patologiei hipofizare a fost îmbunătățit de chirurgia hipofizară transsfenoidală, dar și de apariția unor statine de sinteză cum ar fi: bromocriptina, lisurid, octreotid.

În ceea ce privește substituția deficitelor hormonale adenohipofizare, paleta terapeutică este mult mai largă, acoperind întreg spectrul hormonologiei hipofizare.

Tumorile hipofizare sunt formațiuni care se dezvoltă pe un organ cu funcțiuni endocrine multiple:

- de inducere a lactației – prin prolactină (PRL);
- de stimulare a melaninei – prin hormonul melanotrop (MSH);
- de activare a creșterii somatice – prin hormonul somatotrop (STH, GH sau HGH);
- de control morfofuncțional al altor glande endocrine: tiroidă – prin hormonul tireotrop (TSH); corticosuprarrenală – prin hormonul corticotrop (ACTH); gonade – prin hormonii gonadotropi (FSH și LH).

Unele dintre funcțiunile hipofizei sunt exercitate direct, de pildă cele dependente de

PRL, MSH, STH, iar altele indirect, prin intermediul altor glande endocrine, ca: tiroidă, corticosuprarenală, gonade.

La rândul ei, hipofiza este dependentă morfofuncțional de hipotalamusul endocrin. Pentru fiecare trop hipofizar există o zonă hipotalamică, zonă care secretă un *release factor* sau hormon specific – liberina hipotalamică (TRH, LRH, GHRH etc.).

În realizarea unor funcții hipotalamice, hipofiza este deci o stație intermediară prin care unele informații se transmit direct anumitor efectori, iar altele indirect, prin intermediul unor stații endocrine interpuse.

Etiopatogenia tumorilor hipofizare:

Majoritatea tumorilor hipofizare are origine monoclonală, evenimentul inițial fiind transformarea celulară, consecință a unei mutații ce duce la alterarea creșterii și la expansiunea clonală a celulei care poartă mutația. Tumorile monoclonale diferă de cele policlonale sau de hiperplazie, unde proliferarea este cauzată de expunerea unui grup de celule la stimuli inductori ai creșterii, cum sunt hormonii hipotalamici sau factorii de creștere. Studiile recente au evidențiat originea monoclonală a adenoamelor hipofizare cu celule somatotrofe, lactotrofe, corticotrofe, gonadotrofe, ca și a celor nesecretante, în timp de adenoamele cu secreție mixtă și hiperplaziile au origine policlonală.

Datorită inactivării unuia dintre cei doi cromozomi X la femei, există posibilitatea de a se determina dacă tumorile provin dintr-o singură celulă, situație în care toate celulele tumorale prezintă același model de inactivare a cromozomului X, sau au origine celulară multiplă, în care caz se produce o inactivare întâmplătoare a cromozomilor X de origine maternă și paternă. Faptul că în majoritatea

tumorilor hipofizare este inactivat doar unul dintre cei doi cromozomi X, model care persistă în fiecare ciclu celular, sugerează monoclonalitatea acestor tumori. O altă dovadă în sprijinul originii monoclonale se referă la faptul că rearanjările genice sau pierderile cromozomiale sunt constatate adeseori în întreaga populație de celule tumorale, sugerând că aceste defecte sunt prezente în celulele tumorale originare și probabil contribuie la tumorigeneză. Distincția dintre evenimentele mono- și policlonale nu face ca acestea să se excludă reciproc, ci, din contră, pot fi interdependente. Astfel, o mutație somatică ar putea induce producerea în exces a unui factor de creștere, care la rândul său induce expansiunea policlonală a unui grup de celule. Pe de altă parte, este posibil ca suprastimularea cronică ce provoacă hiperplazie să predispună la mutații somatice, care induc expansiune monoclonală secundară.

Conceptul de clonalitate este important, deoarece implică prezența unei mutații somatice care fie oferă un avantaj în creștere celulei tumorale precursoare, fie împiedică celulele să ajungă la îmbătrânire. Astfel, modificările genomice implicate în tumorigeneză constau fie în activarea unor oncogene dominante, fie în inactivarea unor gene supresor tumorale. Până în prezent s-au descris mai multe oncogene asociate tumorilor hipofizare, și anume: *ras*, *myc*, *fos* și *gsp*.

Proteina codificată de gena „*ras*” este legată structural de familia proteinelor G. Această clasă de proteine asigură traducerea semnalelor hormonale pentru mulți receptori ai hormonilor peptidici. Proteinele G sunt GTP-aze care sunt active când GTP-ul este legat, și inactive după hidroliza GTP în GDP. Mutații ale proteinei G au fost descrise în adenoamele hipofizare cu celule somatotrofe

la nivelul codonului 201 și 227 al subunității G α ; aceste mutații inhibă hidroliza GTP și produc activarea permanentă a subunității G α , cu stimularea consecutivă a adenilatciclazei, sinteză de AMPc și creșterea celulară anormală concomitent cu secreție în exces de GH. Analog mutațiilor G α , mutațiile localizate în două situsuri specifice din ras – codonul 12 și codonul 61 – o transformă într-o oncogenă, inhibându-i activitatea GTP-azică. Mutațiile oncogenei „ras” au fost evidențiate în prolactinoame, corelate cu fenotipurile mai agresive, precum și în carcinoamele pituitare.

În ceea ce privește inactivarea unor gene supresor tumorale, studiile nu au evidențiat implicarea în tumorigeneza hipofizară nici a genei supresor tumorale a retinoblastomului – RB – și nici a genei supresor tumorale p 53. Pierderea genei MEN 1 – care funcționează în mod normal ca o genă supresor tumorală – de la nivelul cromozomului 11q13 duce la apariția sindromului de neoplazie endocrină multiplă tip I.

Spre deosebire de implicarea diferitelor alterări genice în tumorigeneza hipofizară, care caută încă argumente, rolul factorilor de creștere și al receptorilor lor în apariția tumorilor hipofizare este dovedit cu certitudine. Factorii de creștere reprezintă o clasă de peptide care, acționând asupra unor receptori specifici de pe suprafața celulară, determină un semnal ce se transmite în interiorul celulei și mediază diverse efecte. Dintre factorii de creștere, interleukina 6 joacă un rol important în reglarea creșterii și diferențierii celulare, nivelul ei fiind mult crescut în tumorile secretoare de GH și PRL. Receptorul pentru interleukina 6 se exprimă, de asemenea, în tumorile hipofizare nefuncționale. Receptorul factorului de creștere epidermală este, de

asemenea, exprimat în majoritatea tumorilor hipofizare nefuncționale, sugerând rolul EGF și al receptorului său în apariția și progresia tumorală. Și alți factori de creștere par a fi implicați în tumorigeneza hipofizară. Astfel, IGF 1 este prezentă în țesutul hipofizar normal și tumoral și pare a fi un mediator al menținerii și progresiei unui adenom constituit. Factorul de creștere al fibroblastului (FGF) ar avea la rândul său rol în stimularea proliferării anormale a celulelor adenomului hipofizar, iar factorul de creștere al transformării pare a avea un rol inhibitor; inactivarea sa ar fi permisivă pentru inițierea și menținerea adenoamelor hipofizare.

A fost descris, de asemenea, factorul de transcripție Pit-1 – o proteină de 33 kd care se leagă specific de AND, fixându-se și transactivând promotorii genelor pentru GH, PRL și TSH. Supraexpresia acestui factor ar putea explica apariția adenoamelor hipofizare.

În sfârșit, rolul neurohormonilor hipotalamici în tumorigeneza hipofizară este demonstrat de faptul că stimularea hipotalamică intempestivă și/sau de lungă durată poate induce hiperplazia celulelor hipofizare, urmată în timp de transformări microadenomatoase, apoi adenomatoase ale hipofizei. Hormonii hipotalamici intervin în creșterea adenoamelor hipofizare, dovadă că celulele tumorale nu sunt complet autonome, ci își mențin receptorii și răspund parțial sau paradoxal la testele de supresie.

Adenoame hipofizare

Cea mai frecventă patologie a glandei hipofize o reprezintă adenoamele hipofizare, care sunt tumori epiteliale benigne. Tumorile maligne ale hipofizei (adenocarcinoamele)

reprezintă o raritate și presupun pentru diagnostic evidențierea metastazelor la distanță, metastazarea realizându-se fie sistematic, fie, mai frecvent, pe calea lichidului cefalorahidian.

În continuare prezentăm clasificarea histologică a tuturor tipurilor de tumori hipofizare (OMS – 1980).

I. Tumori glandulare epiteliale

A. Benigne – Adenoame:

- Acidofile
- Cu celule mucoide (bazofile)
- Cromofobe
- Oncocitice
- Altele

B. Maligne – carcinoame (adenocarcinoame)

- Cromofobe
- Altele

II. Tumori mezenchimale

III. Tumori diverse – craniofaringioame

IV. Tumori secundare

V. Tumori neclasificabile

VI. Leziuni tumor-like

A. Chisturi (glandulare și scuamoase)

B. Heterotopii

C. Țesut hipofizar anterior ectopic

D. Hiperplazii

E. Altele

Clasic, adenoamele hipofizare au fost clasificate histologic, pe baza afinității lor tinctoriale, în acidofile (secretante de GH și/ sau PRL), bazofile (secretante de ACTH, TSH) și cromofobe, iar din punct de vedere funcțional, în secretante și nesecretante.

Pe măsura dezvoltării tehnicilor de imunocitochimie și a celor ultrastructurale, s-au evidențiat mai multe tipuri tumorale distincte,

cu caracteristici morfologice, clinice și biologice diferite. Adenoamele hipofizare se clasifică, după tipul celular, în modul următor:

1. Adenoame GH secretante:

- a. Adenoame GH secretante cu granulații dense;
- b. Adenoame GH secretante cu granulații rare;

2. Adenoame secretante de PRL:

- a. Adenoame PRL secretante cu granulații dense;
- b. Adenoame PRL secretante cu granulații rare;

3. Adenoame secretante de GH și PRL:

- a. Adenoame mixte GH-PRL;
- b. Adenoame cu celule stem acidofile;
- c. Adenoame somatomamotrofe;

4. Adenoame corticotrofe:

- a. Adenoame ACTH secretante cu granulații dense;
- b. Adenoame ACTH secretante cu granulații rare;
- c. Adenoame corticotrofe silențioase
 - silențioase subtip 1;
 - silențioase subtip 2;
 - silențioase subtip 3;

5. Adenoame producătoare de hormoni glicoproteici:

- a. Adenoame secretante de gonadotropi;
- b. Adenoame secretante de TSH;

6. Alte tumori:

- a. Adenoame cu celule nule;
- b. Oncocitoame;
- c. Adenoame plurihormonale neclasificate.

Jules Hardy, pe baza studiilor radiologice, folosind drept criteriu mărimea și invazivitatea tumorilor, împarte tumorile hipofizare în 5 grade, adenoamele cu dimensiuni mai mici

de 10 mm fiind denumite microadenoame, iar cele având peste 10 mm, macroadenoame, după cum urmează:

Adenoame hipofizare încapsulate:

Grad 0 – șa turcească aparent normală;

Grad I – microadenoame (cu dimensiuni < 10 mm diametru) – șaua turcească cu modificări minore sau focale;

Grad II – macroadenoame (cu dimensiuni > 10 mm) – șaua turcească este lărgită global.

Adenoame hipofizare invazive:

Grad III – cu infiltrare osoasă localizată;

Gradul IV – cu infiltrare osoasă difuză.

Adenoamele de grad III și IV pot avea expansiune supraselară sau paraselară.

Din punct de vedere fiziopatologic, adenoamele hipofizare induc două tipuri de modificări:

a. Modificări prin compresia structurilor învecinate, reflectate prin apariția sindromului tumoral mecanic hipofizar ale cărui manifestări depind de mărimea și direcția de dezvoltare a tumorii;

b. Modificări endocrine exprimate prin sindromul funcțional hipofizar; acesta este determinat de creșterea producției hormonilor sintetizați în celulele tumorale, fiind specific fiecărui tip de secreție tumorală:

- acromegalie sau gigantism pentru GH;
- galactoree – amenoree pentru PRL;
- boala Cushing sau sindrom Nelson pentru ACTH;
- hipertiroidie pentru TSH;
- disfuncție gonadică pentru FSH, LH.

Se adaugă un deficit de secreție hormonală a celorlalți tropi, datorat compresiei exercitate de formațiunea expansivă intraselară pe celulele adenohipofizare. Dacă tumoarea comprimă tija hipofizară, apare sindromul de izolare hipofizară.

Semiologia clinică a tumorilor hipofizare

a) Sindromul tumoral mecanic hipofizar

Tumorile hipofizare se dezvoltă într-o cavitate parțial închisă – șaua turcească –, la rândul ei situată într-o altă cavitate închisă – cutia craniană. Crescând, tumorile hipofizare produc compresii mecanice asupra formațiunilor cu care intră în raport. Dată fiind situația topografică a tumorii și în funcție de volumul ei, aceste compresii se vor obiectiva prin modificări care se definesc în stadii evolutive și, implicit, terapeutice.

1. Stadiul intrahipofizar – este un stadiu inițial, în care modificările morfologice ale hipofizei sunt de tipul hiperplaziei sau de microadenom centroglandular cu diametrul sub 5 mm. Volumul formațiunii umple spațiul cavității selare fără a-i atinge pereții și fără a produce compresii mecanice. În schimb, ca urmare a hiperplaziei, funcția hipofizară poate fi deja modificată și determină tulburări clinice și hormonologice discrete.

2. Stadiul intraselar – este stadiul în care tumoarea, prin volumul său, atinge pereții osoși ai șei și destinde dura mater.

Distensia acestui înveliș determină cefalea caracteristică iar, la nivelul osului, compresunile produc modificări selare variate, în funcție de dimensiunile tumorii.

Tumorile mici, cu diametrul între 5 și 10 mm induc alterări selare discrete, greu de interpretat pe radiografia convențională simplă: neregularități sau dedublări de contur.

Ele constituie modificări de atenționare și pentru a le elucida este nevoie de tomografie seriată.

Macroadenoamele produc deformări evidente ale șei: creșterea diametrelor, neregularități ale conturului, subțierea pereților,

îngustarea și verticalizarea dorsului selar, diminuarea sau dispariția apofizelor clinoide, lărgirea intrândului selar etc.

Deși modificările selare sunt importante, granițele selare nu sunt depășite – tumoarea rămâne în limitele șei.

3. Stadiul invaziv – în acest stadiu, tumoarea, prin volumul său, se extinde dincolo de limitele selare și invadează formațiunile învecinate. Expansiunea se poate face supra- sau infraselar.

Expansiunea supraselară

Tumoarea rupe cortul selar format de dura mater și invadează encefalul. Din poziție intraselară, tumoarea devine intracraniană și provoacă tulburări neurologice prin compresie: din partea chiasmei și a nervilor optici, a nervilor oculari motori, a hipotalamusului etc., pentru ca în final să apară sindromul caracteristic de hipertensiune intracraniană.

Dezvoltarea supraselară a tumorii schimbă radical sensul clinic și terapeutic. Dacă în stadiile de tumoare „intrahipofizară” și „intraselară” manifestările clinice sunt în special endocrine, în stadiul „invaziv supraselar” clinica este dominată de tulburări neurologice, iar abordarea terapeutică este, de regulă, de resort neurochirurgical.

Expansiunea infraselară

Tumoarea, în expansiunea sa, distruge planșeul selar și pătrunde în sinusul sfenoidal. Aici are la dispoziție o cavitate voluminoasă liberă, unde se poate dezvolta fără a produce compresii; deși gigantă, nu dă tulburări mecanice și nici neurologice.

b) Sindromul tumoral funcțional hipofizar

Sub aspect funcțional, tumorile hipofizare produc tulburări care se pot clasifica în:

a) insuficiențe hipofizare prin tumori nesecretante;

b) hiperfuncții hipofizare prin tumori secretante;

c) hiper-/hipofuncție hipofizară prin manifestări mixte.

a. Tumorile nesecretante sunt tumori formate din celule cromofobe ale hipofizei – adenomul cromofob – sau din celule embrionare nediferențiate – craniofaringiomul.

Cel mai frecvent este adenomul cromofob: 20% din totalul tumorilor hipofizare. Craniofaringiomul este rar, se dezvoltă de regulă extraselar – supraselar – și numai în mod excepțional intraselar, cu frecvență crescută la copil. Clinic, tumorile hipofizare nesecretante se însoțesc de fenomene de insuficiență hipofizară pluritropă: de STH, FSH/LH, TSH, ACTH.

Tot în categoria tumorilor nesecretante se includ și „tumorile silențioase”. Sunt tumori care, deși formate din celule bogate în granulații, nu prezintă secreții hormonale crescute. De exemplu, adenoame cu celule bogate în granulații opio-corticotrope puse în evidență prin imunofluorescență.

Clinic, simptomatologia acestor tumori silențioase se exprimă prin tulburări de compresie mecanică, dar fără modificări funcționale hipofizare.

b. Tumorile secretante pot fi mono- sau pluritrope.

– Tumorile monotrope se formează pe un singur tip de celule hipofizare, secretante ale unui anumit trop. Cele mai frecvente sunt prolactinoamele (40% din totalul tumorilor hipofizare), urmate de adenomul acidofil (25% – secretant de STH). Tumorile de tipul adenomului bazofil – secretant de ACTH – sunt mai rare (cca 5%), iar cele de FSH/ LH sau de TSH foarte rare (cca 1%).

– Tumorile secretante pluritrope sunt, de fapt, bitrope, de tipul combinației somatotrop sau tireogonadotrop.

– Tumorile reacționale sunt tumori secretante care apar în urma insuficienței primare a unei glande hipofizo-dependente nesubstituită terapeutic. De exemplu, insuficiența corticosuprarenală determină hiperplazia celulelor secretante de ACTH-MSH (sindromul Nelson) sau hipersecreția de FSH/LH sau de TSH consecutivă unei insuficiențe gonadice, respectiv tiroidiene.

c. Tumorile hipofizare cu tulburări funcționale mixte sunt tumori care secretă unii tropi în exces, în timp ce alți tropi sunt secretați de hipofiză în minus. Proliferarea unui tip de celule determină, prin compresiune, diminuarea până la anularea funcțională a altor tipuri de celule secretante.

Clinic, se constată manifestări de hiperfuncție pe un trop, combinate cu fenomene de insuficiență hipofizară pe alți tropi: hipsomatotropism cu insuficiență gonadotropă (gigantism cu infantilism sexual) etc.

Tumorigeneza hipofizară este încă incomplet elucidată; deși cunoașterea sa ar prezenta un interes terapeutic deosebit, s-a demonstrat rolul dereglărilor în sistemul de feedback, cel al factorilor de creștere și nu în ultimul rând, determinismul genetic.

Tumorile nesecretante – adenomul cromof și craniofaringiomul – sunt manifestări morfologice primitive.

Tumorile secretante sunt considerate a fi secundare. Leziunea primitivă se află în centrul hipotalamici de secreție a liberinelor. Sub efectul liberinelor, celulele hipofizare sunt stimulate fiziologic și morfologic, stimularea care poate genera o simplă hiperplazie: dacă stimularea este continuă și tonică, hiperplazia se transformă în microadenomatoză și apoi în

adenom macroscopic ale cărui dimensiuni pot deveni gigante, cu funcționalitate autonomă.

Tumorile reacționale se produc după același mecanism, dar, în acest caz, se cunoaște factorul declanșator al dereglajului hipotalamic. În absența unei glande hipofizo-dependente (corticosuprarenală, gonade sau tiroidă) se anulează feedback-ul negativ exercitat de hormonul glandei periferice asupra sistemelor sale de conducere hipotalamo-hipofizare: sistemele respective intră în hipertonie funcțională și stimulează celulele hipofizare corespunzătoare.

Tratamentul tumorilor hipofizare

Obiectivele terapeutice sunt:

- anularea efectelor tumorale mecanice;
- corectarea tulburărilor funcționale hipofizare;
- corectarea tulburărilor secundare dereglării hipofizare.

Anularea efectelor tumorale mecanice

Deși lentă, creșterea în volum a tumorilor hipofizare este constantă și progresivă, fenomenele mecanice de compresiune devenind din ce în ce mai numeroase și mai grave, periclitând în final viața.

Anularea efectelor mecanice are scop preventiv și curativ:

- preventiv – evitarea unor noi complicații mecanice și hormonale, prin creșterea progresivă a tumorii;
- curativ – eliminarea cauzei care produce dereglajul hormonal și tulburările mecanice existente în momentul intervenției.

Corectarea tulburărilor funcționale hipofizare

Anularea efectelor mecanice presupune distrugerea tumorii și, implicit, anularea

funcției hipofizare (în tumorile hiperfuncționale, deoarece ea este preexistentă în tumorile nesecretante).

Hormonii hipofizari, chiar dacă sunt vitali, sunt necesari unor procese biologice fundamentale; de exemplu, STH-ul creșterii somatice. Dacă la adult lipsa lui este fără importanță, la copil ea trebuie neapărat corectată.

Corectarea tulburărilor secundare dereglării hipofizare

Sunt tulburări care survin din partea glandelor hipofizo-dependente. Lipsite de tropul lor hipofizar, tiroida, corticosuprarenala și gonada intră în insuficiență funcțională și morfologică. Se instalează un sindrom endocrino-metabolic cu consecințe uneori redutabile și cu perspectiva de a agrava evoluția tumorii prin modificări feedback.

Metode și mijloace terapeutice

- Anularea efectelor tumorale mecanice se poate face printr-o metodă fie distructivă, fie conservatoare.

a. Metoda distructivă elimină morfologic și funcțional hipofiza din economia organismului.

Metoda conservatoare nu afectează morfofuncțional hipofiza, dar blochează efectul hormonilor hipofizari.

Metoda distructivă sângerândă – *hipofizectomia* – cu această metodă, în funcție de dimensiunile și de natura tumorii, se pot practica: exereza totală și largă, adenomectomia, explorarea sub microscop.

Există două posibilități chirurgicale de abordare a tumorilor hipofizare: transsfenoidală și subfrontală.

- *Abordul transsfenoidal* sau rino-septal se practică după următoarele tehnici: incizie sublabială, decolarea mucoasei septale, rezecarea porțiunii inferioare a cloazonului nazal,

ablația rostrului sfenoidal, rezecția durei mater. Se pătrunde astfel în cavitatea selară și se abordează tumoarea prin polul său inferior. Este indicat în tumori gigante cu dezvoltare multidimensională, adenoame care au erodat planșeul selar și se dezvoltă în sinus, adenoame intrahipofizare. Calea împiedică însă abordarea expansiunilor supraselare ale tumorii.

Este o tehnică rapidă și cu riscuri limitate, ceea ce o face preferată în mai mult de 90% dintre cazuri.

Complicațiile sunt: rinoreea și sindromul de „șă goală” secundar.

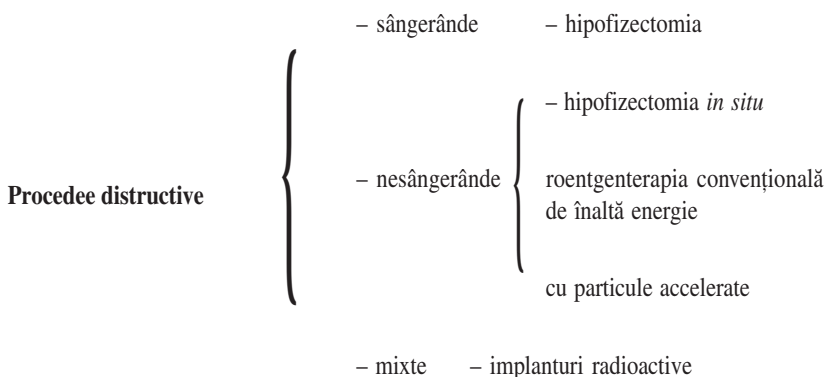
Rinoreea este o complicație rară; survine la cca 15% dintre bolnavii operați. În condiții operatorii obișnuite este evitată fie în țesutul hipofizar restant după adenomectomie, fie prin prăbușirea diafragmului selar și închiderea orificiului prin care trece tija hipofizară, fie prin plombarea cavității selare cu mușchi, mucoasă septală, grăsimi sau cu alte materiale rezultate din operație.

Sindromul de „șă goală” secundar

După îndepărtarea tumorii este posibil ca diafragmul selar să se insinueze, să hernieze în cavitatea selară, ocupând locul golit. Pot fi antrenate și căile optochiasmatică, uneori chiar și porțiunea anterioară a ventriculului III. Imediat, postoperator sau progresiv apar sau reapar tulburări vizuale: strâmtarea câmpului vizual, scăderea acuității vizuale.

Complicația se poate evita prin aceleași procedee folosite pentru combaterea rinoreei.

- *Abordul subfrontal* sau intracranian se efectuează după următoarele secvențe: deschiderea cavității craniene prin volet frontal, descinderea scizurii Sylvius. Se vizualizează astfel regiunea optochiasmatică. Tumoarea se abordează prin polul său anterosuperior.



Calea este indicată în craniofaringioame și în tumorile hipofizare expansive cu dezvoltare supraselară intracraniană. Calea nu permite abordarea porțiunii intraselare a tumorii sau adenoamelor intraselare sau intrahipofizare.

Complicațiile acestei tehnici sunt redutabile: edem cerebral, hematom, lezarea formațiunilor de vecinătate, tulburări neurologice etc.

Metode distructive nesângărânde – prin aceste metode se produce distrugerea hipofizei *in situ*.

Ca agenți distructivi se pot folosi iradiările – *terapia radicală*.

Radioterapia se practică fie sub forma iradierilor „externe”, fie a celor „interne”.

Iradierile „externe” abordează hipofiza din afara sa. Sursa de iradiere este extracraniană, radiațiile atingând hipofiza după ce au străbătut pielea capului, oasele cutiei craniene, substanța cerebrală. În felul acesta o bună parte din energia lor inițială se pierde.

În iradiările „interne” intracraniene sursa radiantă se plasează chiar în hipofiză, doza la piele fiind dublă față de valoarea sa la nivel hipofizar.

Radioterapia „clasică” sau „convențională” cu Rx este metoda cel mai frecvent practică.

Se folosește o sursă de Rx de înaltă energie, dură, de 200-300 kw (20-40 MV). Pentru a evita iradiieri nedorite în masa cerebrală și unele accidente este necesară focalizarea cât mai precisă a fasciculului de raze pe hipofiză. Pentru aceasta se aplică filtre și localizatoare conice care limitează suprafața de penetrație la piele, la cca 3-5 mm, iar ca porți de intrare se aleg zone sau „câmpuri” diferite situate, care se schimbă zilnic: 2 câmpuri temporale (drept, stâng), 2 câmpuri maxilo-zigomatice (drept, stâng), un câmp frontal. Pentru iradierea corectă prin câmpuri e necesară poziționarea riguroasă a capului.

Doza de iradiere totală variază în funcție de natura celulelor care intră în compoziția ariei care trebuie distrusă. Ea este cuprinsă între 14000-18000 r la piele, tumorile secretante fiind mai radiosensibile decât cele nesecretante. Doza maximă este atinsă prin însumări zilnice. Se începe cu o doză mică, de 50 r/zi, care se crește progresiv până la 200 r/zi și se menține până la atingerea dozei maxime propuse eficiente.

Se mai pot folosi:

- Rx de supravoltaj 800-1000 Kw (80-100 MV);
- radiații de Co 60 (tele-gamma);
- particule accelerate de mare energie (protoni, neutroni) emise de sincrocyclotron

clotron, betatron, în fascicule liniare, subțiri, cu dispersie mică. Dozele livrate sunt foarte mari, putând ajunge la 6000 r în două ore.

Radioterapia convențională este indicată în tumorile hipofizare cu volum moderat sau după hipofizectomie chirurgicală. Cele mai bune rezultate se dobândesc în adenomul acidofil și bazofil. În prolactinom și adenomul cromofob rezultatele sunt modeste.

Radioterapia este contraindicată în cazul tumorilor voluminoase, cu expansiune intracraniană și care produc tulburări oculare mari.

Reacțiile adverse radioterapiei sunt unele imediate, iar altele tardive.

Dintre acestea, amintim:

Epilarea – interesează părul din zona câmpului radiat temporal. Apare după 3000-5000 r; este reversibilă spontan, după 2-3 luni de la încetarea iradierii.

Edemul și staza papilară apar la începutul terapiei, dacă nu este respectată regula de a se începe cu doze mici, care să fie crescute progresiv.

Drept complicații tardive și grave cităm:

- lezarea tractului optic;
- lezarea nervului oculomotor comun;
- arterita cerebrală radică;
- necroza cerebrală.

Subliniem că apariția complicațiilor în cazul Rx-terapiei de înalt voltaj este mai degrabă un accident determinat de: tehnica greșit folosită, volumul mare al tumorii iradiată, repartizarea defectuoasă spațială și cronologică a iradierii. Aceste accidente nu survin când personalul medical are calificarea necesară.

Pentru efectele ei bune, pentru lipsa de nocivitate, pentru costul redus, Rx-terapia de înalt voltaj este, când indicațiile și contraindicațiile

o permit și când este folosită cu competență, preferabilă oricărei terapii.

Metode distructive mixte sunt procedee care combină metode sângerânde cu metode nesângerânde.

– implantarea în hipofiză pe cale transsfenoidală (procedeu sângerând) de izotopi radioactivi (procedeu radioterapic), de exemplu ^{198}Au , Ra, ^{90}Yt ;

– hipofizectomia chirurgicală urmată de Rx-terapie pentru a distruge fragmentele tumorale restante;

– hipofizectomia chirurgicală urmată de chimioterapie.

b. Metoda conservatoare

Chimioterapie

Blocarea hipofizei prin procedee chimioterapice este un deziderat cu rezultate foarte modeste. Până în prezent numai bromcriptinei i se atribuie și un efect citonecrotic hipofizar, electiv pe celulele prolactinice, efect ce succede blocării funcționale a multiplicării celulare, efect mediat de doza administrată. În schimb, chimioterapia promite să fie deosebit de eficientă prin faptul că acționează selectiv pe receptorii neurohormonali ai celulelor secretante de tropi. Astfel, derivații ergolinici stimulează receptorii PIF ai celulelor prolactinice și au un efect dopaminergic; somatostatina blochează receptorii celulelor somatotrope, ciproheptadina antagonizează serotonina și histamina, inhibând celulele corticotrope etc.

*

Privire critică asupra rezultatelor tentativelor de distrugere a tumorilor hipofizare

Rezultatele trebuie apreciate prin prisma beneficiului dobândit în ceea ce privește

efectul mecanic și cel funcțional produs de tumoare.

În ceea ce privește factorul mecanic, metodele chirurgicale îl reduc rapid și radical. Este singurul procedeu prin care formațiunile nervoase de importanță vitală pot fi scoase de sub efectul compresiv al tumorilor hipofizare voluminoase și/sau gigante cu dezvoltare supraselară.

Radioterapia influențează și ea compresiunea mecanică, dar numai în anumite condiții, și anume:

- în tumorile cu dezvoltare extraselară, dar care nu au produs decât modificări recente sau compromiteri parțiale ale câmpului vizual și mai ales dacă bolnavul refuză intervenția chirurgicală;
- în tumorile intraselare sau în cele „căzute” – dezvoltate în sinusul sfenoidal; în aceste cazuri, diminuarea volumului tumoral suspendă compresiunea exercitată pe pereții selari, iar șaua se reface prin remaniere osoasă, plasticitatea și memoria osoasă fiind remarcabile;
- este contraindicată în tumorile invazive în masa encefalică, care au afectat grav câmpul vizual, au produs edem, stază papilară și alte fenomene de hipertensiune intracraniană.

În ceea ce privește beneficiul funcțional, atât metoda chirurgicală, cât și radioterapia sunt numai excepțional și întâmplător radicale, în sensul de a distruge integral tumoarea hipofizară.

Din această cauză, din celulele reziduale sau fragmente tumorale restante, tumoarea se poate dezvolta din nou. În cazul tumorilor primitive (craniofaringiom, adenom cromofob), acesta este un efect intrinsec al capacității proliferative a resturilor tumorale; în cazul tumorilor secretante (adenom acidofil, bazofil,

prolactinic etc.), efectul relativ se datorează stimulului pe care aceste resturi îl primesc de la hipotalamus, pe calea liberinelor.

Pentru a se evita acest neajuns inerent tehnicilor actuale se preconizează:

- în cazul intervențiilor chirurgicale: controlul microscopic al fragmentelor eliminate în timpul operației și/sau badijonarea fosei selare după extirparea tumorii cu substanțe cu efect necrozant (alcool, azotat de argint etc.) pentru asigurarea totalizării distrucției tumorale;
- controlul hormonal periodic al bolnavului cărui i s-a practicat tratamentul chirurgical sau cel radioterapic; în cazul în care reapar modificări hormonale, se instituie o nouă cură de Rx-terapie sau chimioterapie;
- firește, cele mai eficiente procedee terapeutice, în cazul tumorilor secretante, ar fi cele care ar viza blocarea dispozitivului endocrin hipotalamic. Dar, deocamdată, acest deziderat este limitat numai la somatostatina, bromcriptina și cyproheptadina.

Corectarea tulburărilor funcționale hipofizare

Tumorile hipofizare produc tulburări în secreția tropilor hipofizari. Cele nesecretante, pe măsura dezvoltării lor, scot treptat din funcțiune sectoare hipofizare noi. La rândul lor, tumorile secretante – dezvoltate pe un anumit tip de celule – prin creșterea lor, determină compresiuni mecanice pe alte tipuri de celule și le compromit funcțional. De exemplu, tumorile acidofile, secretante de ACTH, dereglează secreția de LH-FSH și se însoțesc, la femeie, de amenoree.

Rx-terapia distruge, cu precădere, celulele cu rată mare de proliferare, deci celulele

tumorale. În consecință, progresia tumorală se oprește, volumul ei se micșorează și sectoarele hipofizare neinvadate de tumoare, dar jenate funcțional de ea, se recuperează. Așa se explică, de exemplu, reluarea funcției ovariene cu menstrule regulate și posibilitatea sarcinii după Rx-terapie la acromegalicele amenoreice.

Alte tulburări hipofizare compromise de tumori nu pot fi amendate. În acest caz devine necesară substituția prin aport exogen. Din această categorie face parte doar hormonul de creștere.

Alți tropi hipofizari, de exemplu glandulotropii, deși sunt comercializați, nu sunt folosiți ca tratament substitutiv, ci se preferă substituția cu principiile active ale glandei subordonate tropului compromis, motivația fiind multiplă: calea de administrare, formarea de anticorpi, costul excesiv etc.

Corectarea tulburărilor secundare dereglării hipofizare

Corectarea se referă la tiroidă, corticosuprarrenală și gonade, glande hipofizo-dependente.

Corectarea secreției lor trebuie făcută dintr-un dublu motiv:

- restabilirea funcțiilor îndeplinite de glanda respectivă;

– restabilirea feedback-ului exercitat de glandă asupra dispozitivelor supraordonate, hipotalamus și hipofiză. Lipsa acestui feedback este ea însăși factor tumorogenetic hipofizar. Boala Nelson o demonstrează cu prisosință; în boala Cushing, dacă suprarenalectomia nu este urmată de administrare de corticoizi, se dezvoltă o tumoare hipofizară secretantă de ACTH-MSH.

În cazul în care insuficiența glandulotropă este funcțională, Rx-terapie – după cum s-a arătat în paragraful precedent – poate restabili uneori funcțiunea.

Dacă insuficiența glandulotropă este lezională, insuficiențele glandelor hipofizo-dependente se corectează administrând hormonii glandelor respective: pentru tiroidă – hormoni tiroidieni, pentru corticosuprarrenală – hormoni glucocorticoizi, pentru testicul – testosteron, pentru ovar – estrogenii și progesteronul.

Corectarea tulburărilor secundare dereglării hipofizare recunoaște două principii – substituția glandelor țintă și eventual supresia excesului hormonal hipotalamo-hipofizar.

ACROMEGALIA HIPERSOMATOTROPISMUL ADULTULUI

Acromegalia este expresia clinică a excesului de hormon somatotrop, operând pe un organism a cărui creștere osoasă în lungime s-a terminat. În consecință, simptomatologia clinică va înregistra numai efectele hipersomatotropismului asupra creșterii în lățime a osului, asupra masei somatice și metabolismelor, la care se adaugă efectele mecanice ale adenomului hipofizar și efectele dereglării hipotalamo-hipofizare asupra altor funcții endocrine. Pierre Marie este cel care a descris boala (în 1886), stabilind totodată legătura cauzală între simptomatologie și leziunea hipofizară, urmat de Mikowsky în 1887.

Prevalența bolii este variabilă, între 38 la milion (Anglia) și 69 la milion (Suedia), cu o incidență anuală de 3 cazuri la milion. Acromegalia ocupă locul al doilea ca frecvență, după prolactinom, în rândul adenoamelor hipofizare cu un procent de 13,7-17,1%. Acromegalia apare în mod egal atât la bărbați cât și la femei, cu un maxim de incidență în decadele a patra și a cincea de viață.

Acromegalia apare izolat (cel mai frecvent) sau cu caracter familial în cadrul neoplaziei endocrine multiple de tip 1 (MEN1), în care se asociază cu adenom/hiperplazie paratiroidiană și cu adenom ale insulelor pancreatice (insulinom).

Atunci când excesul de GH apare înainte de pubertate, apare gigantismul.

Etiopatogenia acromegaliei

În majoritatea cazurilor, acromegalia recunoaște drept cauză un adenom hipofizar hipersecretant de GH; acesta poate fi cu celule somatotrofe sau mixt:

- cu celule somato- și lactotrofe;
- cu celule stem acidofile;
- somatomamotrofe;
- adenoame plurihormonale, cu celule secretante de GH, PRL, TSH.

Adenomul secretant de GH poate apărea sporadic sau în cadrul unui sindrom de neoplazie endocrină multiplă tip 1 (MEN), caz în care se asociază cu adenom sau hiperplazie paratiroidiană și tumori de celule insulare pancreatice. Acromegalia poate fi determinată însă și de hiperplazia celulelor somatotrofe hipofizare, prin hipersecreție de GHRH.

Printre cauzele extrem de rare de acromegalie se numără:

- tumorile secretante de GHRH – gangliocitom hipotalamic sau hipofizar;
- tumorile cu secreție ectopică de GHRH
- carcinoid bronșic, gastrointestinal, pancreatic, tumori ale celulelor insulare pancreatice, carcinoame pulmonare cu celule mici);
- tumori cu secreție ectopică de GH
- tumori de celule insulare pancreatice.

Tumorile somatotrope par a fi monoclonale. În ultimii ani s-a pus în evidență existența unor mutații, cum ar fi cea de la nivelul Gsa, care antrenează o creștere a AMPciclic și a activității proteinkinazei, precum și creșterea secreției de GH și a activității mitogene. Astfel, se aduce un argument pentru etiologia hipofizară (de novo) a adenomului hipofizar secretant de STH, etiologia hipotalamică bazându-se pe conceptul de reglare anormală hipotalamică (exces de GHRH și/sau deficit de somatostatin).

Fiziopatologia acromegaliei

Secreția în exces de somatotrop instalată la adult, deci după închiderea cartilajelor de creștere, antrenează, prin acțiunea asupra țesutului subperiostal, creșterea în grosime a osului cu megalizarea extremităților; la aceasta se adaugă visceromegalia, tulburările metabolice, precum și sindromul tumoral hipofizar – explicat prin efectele mecanice ale adenomului hipofizar hipersecretant de STH.

Excesul hormonului de creștere antrenează:

- stimularea producției (hepatice, fibroblastice) și a eliberării de somatomedine, în special IGF1 (*insuline growth factor 1*) care mediază procesul de creștere;
- tulburări metabolice exprimate prin:
 - hiperglicemie: prin antagonizarea periferică a insulinei cu formarea de complexe „insulin receptor” nedisociate, prin neoglicogeneză pe seama acizilor grași și alaninei și prin diminuarea utilizării periferice a glucozei, prin inhibarea hexokinazelor și diminuarea fosforilării;

menționăm că hipersomatotropismul în evoluția sa poate duce la „diabetul acromegalic”, cu valori ale glicemiei uneori foarte mari, dar inconstante – cu glicozurie disproporționată față de glicemie, sindromul cetoacidotic rar sau absent;

- anabolism proteic, consecință a procesului de accelerare a intrării aminoacizilor în celulă, și creșterea sintezei de proteine, în special în mușchi, os, ficat, diminuarea nivelului plasmatic de aminoacizi și uree, creșterea de acizi ribonucleici (ARN) mesageri și de transfer, a numărului de ribozomi, a aparatului enzimatic, factori ce favorizează multiplicarea celulară, activarea formării și excreției de hidroxiprolină și a sintezei de poliamine (factor important de creștere);
- acțiunea lipokinetică, datorită mobilizării grăsimilor din depozitele adipoase, creșterii acizilor grași liberi prin intensificarea lipolizei și frenarea lipogenezei.

Semiologia clinică

Acromegalia este o boală a cărei evoluție gradată, lent progresivă a simptomelor și semnelor întârzie diagnosticul uneori cu mai mult de 10-15 ani de la debutul real al afecțiunii. Nu rareori diagnosticul este stabilit în condiții nespitalicești și de către persoane (medici sau nu) care văd pacientul prima dată sau îl revăd la un interval mai mare de timp când modificările somatice și-au pus amprenta asupra bolnavului, motiv pentru care în diagnostic are importanță deosebită evidențierea acestor

modificări apărute în timp, prin examinarea fotografiilor pacientului efectuate la diferite intervale de timp (fig. 80 A, B, C, D).

Manifestări subiective

Cefaleea

Este un simptom precoce care se menține, modificându-și caracterul, pe tot parcursul evoluției bolii.

Debutează ca o cefalee necaracteristică, ocazională (oboseală, efort etc.); curând însă își pierde banalitatea și dobândește specificitate prin frecvență, durată, intensitate și sediu. Cu debut retroorbital sau bitemporal, și mai rar în vertex și occiput, cu timpul cefaleea se generalizează și crește progresiv în intensitate, până devine insuportabilă, obligându-l pe pacient să-și întrerupă activitatea. Inițial intermitentă, devine continuă, diurnă și nocturnă,

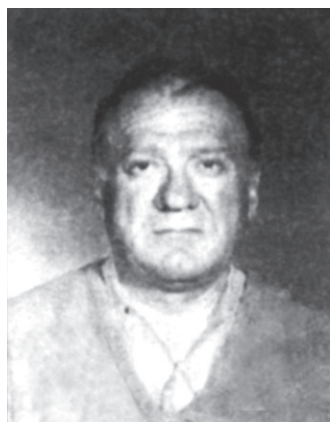


Fig. 80. Pacient acromegal la 30 de ani (A), la 40 de ani (B), la 52 de ani (C) și la 68 de ani (D).

cu exacerbări neașteptate. Este tenace și rezistă la medicația antialgică obișnuită. Uneori este însoțită de lăcrimare, fotofobie, fosfene sau amauroze trecătoare.

După o perioadă relativ lungă, uneori de ani, cefaleea dispare brusc, moment care coincide cu ruperea diafragmului selar, pentru ca după scurt timp să reapară cu caracter paroxistic sau permanent, însoțită de fenomene caracteristice hipertensiunii intracraniene – în special vărsături repetate, uneori incoercibile, neprecedate de greață, fără efort, explozive, în jet.

Durerile osoase

La început apar în articulațiile mari, după oboseală sau efort. Devin apoi continue, sâcâitoare, rar suportabile, localizate în special în membre și coloana vertebrală. Este așa-zisul „reumatism acromegalic“, motiv frecvent de adresabilitate medicală.

Tulburările de vedere

Deși există, sunt rar acuzate de bolnav. Atenționat, bolnavul le semnalează ca fosfene, amauroze trecătoare sau consecințe datorate strâmtorării câmpului vizual (lovire de obiecte, persoane etc.). Se citează cecitate uni- sau bilaterală.

Diminuarea acuității auditive

Diminuarea acuității auditive este semnalată relativ rar și este consecința proceselor de ateroscleroză.

Tulburările dinamicii sexuale

Bărbații se plâng de diminuarea sau abolirea libidoului, hipotestosteronemie sau anerecție, tulburări de ejaculare și orgasm. Femeile acuză tulburări de libidou, frigiditate și dereglări de ciclu menstrual, până la amenoree, asociată uneori și cu galactoree.

Manifestări clinice obiective

Semne periferice

Habitus

Aspectul de ansamblu al acromegalului, în faza de maladie constituită, este caracteristic: masiv, îndesat, dezvoltat mai mult în lățime și grosime, justificând comparația cu un pahiderm. Capul și bustul cocoșat sunt proiectate înainte, iar mâinile și picioarele disproporționate de mari și late – ca niște lopoți. Faciesul este grosier și dizarmonic, cu fruntea teșită și mandibula masivă, proeminentă, prognată. La acest aspect se ajunge treptat, în ani, modificările devenind perceptibile pentru bolnav și entourage prin însumarea lor în timp (fig. 81*).

Tegumentele

Tegumentele sunt mate, cenușii, groase, capitonând cu țesut abundent și pufos structurile subiacente. Cutele și reliefurile tegumentare sunt accentuate și persistente, în special în regiunea frontală și occipitală – cutis gyrata. Suprafața tegumentelor pare brobonată și este presărată cu numeroși nevi pigmentari tuberoși sau verucoși, molusce, xantelasme etc.

Glandele sudoripare și sebacee hipertrofiate secretă abundent: tegumentele sunt umede, grase, cu miros intens, particular și persistent.

Piloizitatea

Părul capului și cel de pe corp crește rapid, cu fire groase. Uneori la femeie se dezvoltă un ușor virilism pilar, iar la bărbat se intensifică piloizitatea corporală și își mărește arealul de dezvoltare.

Unghiile

Sunt mari, groase, cu striții longitudinale și transversale, deformate. Eponichium și hiponichium sunt late și groase, micșorând

suprafața unghiilor care apar îngropate în tegument – scurtate.

Sistemul osteoarticular

Împreună cu tegumentele, oasele, prin hipertrofia lor în grosime, sunt elemente care marchează semiologia periferică a acromegalului.

Oasele sunt hipertrofiate în lățime și grosime, predominant în porțiunile distale, mai ales la oasele articulațiilor semimobile sau mobile, îndeosebi la oasele extremităților.

Tuberozitățile osoase, apofizele, crestele de inserție musculară, suturile sunt puternic hipertrofiate și reliefate.

Articulațiile apar disproporționate de mari, deseori cu mișcările limitate, dureroase.

Sistemul muscular

Sistemul muscular este bine dezvoltat, cu relieful muscular puternic conturate. În contrast cu aspectul morfologic, forța musculară este mult diminuată, cu scăderea în timp a posibilității de efort.

Modificările tegumentare, musculare și osoase determină o serie de transformări de amănunt care, apreciate pe segmente, oferă o vastă semiologie caracteristică și diagnostică.

Extremitatea cefalică

Cele mai caracteristice și importante modificări survin la față:

- fruntea este îngustată și oblică, părând teșită, cu tegumentul gros și brăzdat de cute adânci, persistente; arcadele sprâncenoase sunt proeminente, formând uneori un adevărat cozoroc sau streășină deasupra ochilor;
- ochii par mici și adânciți în orbite; rareori însă ochii sunt exoftalmici; adesea tegumentele periorbitare sunt

hiperpigmentate, dând ochilor un aspect cernit, caracteristic; pleoapele sunt îngroșate;

- oasele malare și apofiza zigomatică sunt bine dezvoltate, făcând să proemine pomeții obrazilor;
- piramida nazală, masivă și etalată la bază, cu extremitatea cartilaginoasă puternic dezvoltată, transformă apendicele nazal într-un organ mare și cărnos, disgrățios;
- maxilarul superior, deși bine dezvoltat, este dominat de hipertrofia mandibulei, ramul vertical și orizontal al mandibulei se alungesc și unghiul dintre ele se deschide, se șterge, se orizontalizează, proiectând mandibula înainte – prognatism mandibular. Bărbia, masivă și încurbată, proemină – bărbie în galoș sau în sabot (fig. 82) sau bărbie pătrată (fig. 83).

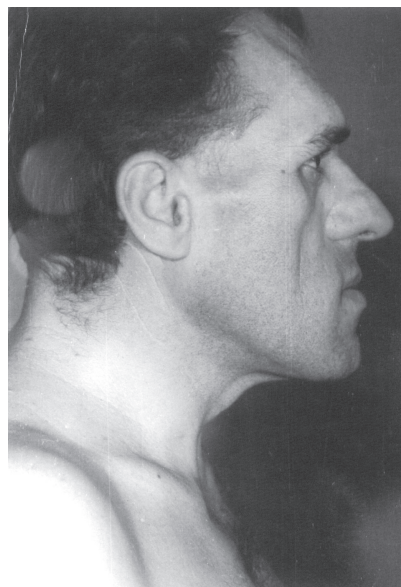


Fig. 82. Acromegalie – prognatism al mandibulei, „bărbie în galoș“.

Oasele hipertrofiat sunt acoperite de țesuturi moi – mușchi și tegumente – abundente. Șanțurile labionazale sunt adâncite, reliefurile moi ale feței proeminente, buzele groase, răsfrânte, macrohelie (fig. 84).

Toate aceste modificări dezechilibrează armonia obișnuită a faciesului, etajul superior apare slab dezvoltat, etajul mijlociu, dominat de nas și pomeți, și toate dominate de etajul inferior (fig. 85, 86, 87).

În rest, cutia craniană, deși aparent nemodificată, prezintă la palpare: suturi osoase proeminente, creste de inserție reliefate, apofize mastoide masive, tuberozități groase. Pielea capului, de asemenea îngroșată, formează în zona occipitală cute semicirculare concentrice – *cutis gyrata*.

Urechile, în raport cu restul masei somatice, sunt cel mai puțin afectate de procesul de megalizare.

Modificări buco-dentare

Hipertrofia oaselor care participă la formarea cavității bucale, în special a mandibulei, ca și a structurilor moi bucale, modifică profund cavitatea buco-dentară.

În ansamblu, cavitatea bucală apare mărită, cu bolta palatină adâncită, încărcată cu țesut moale din abundență.

Călcătura dentară se inversează (ocluzie inversă) datorită mandibulei care, prin alungirea și proiectarea sa înainte, depășește maxilarul superior.

Dinții – ale căror dimensiuni rămân normale – se distanțează între ei, constituind treme și diasteme, prin extinderea patului dentar datorită hipertrofiei maxilarelor (fig. 88). Procesul este mai accentuat pe arcada inferioară mandibula fiind mai puternic hipertrofiată.

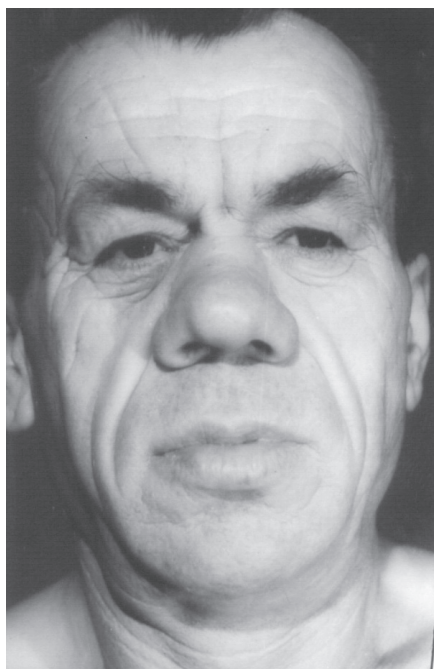


Fig. 83. Acromegalie – hipertrofia părților moi ale feței.



Fig. 84. Acromegalie – dezvoltare predominant laterală a oaselor feței.

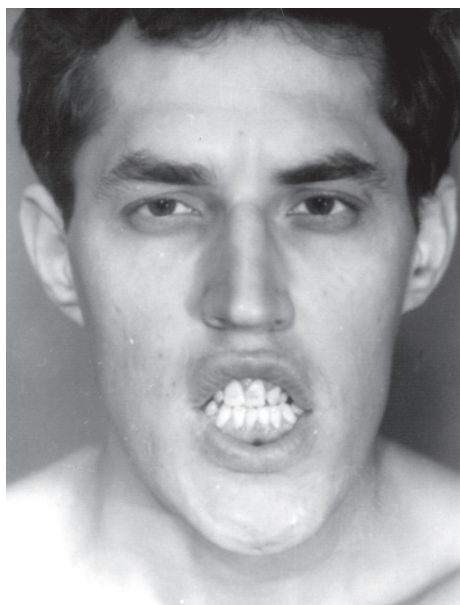


Fig. 85. Acromegalie – dezvoltare predominant în lungime a feței.

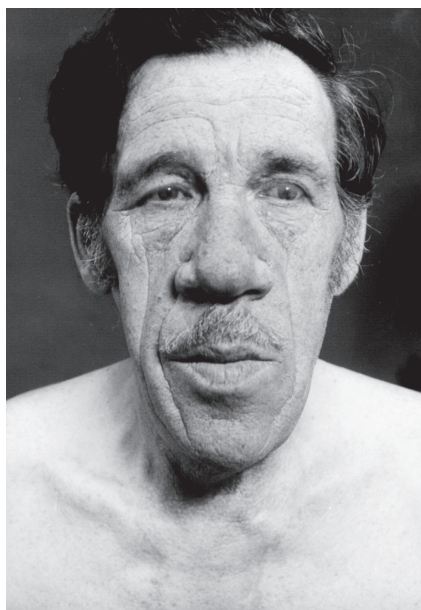


Fig. 86. Acromegalie aspectul faciesului.

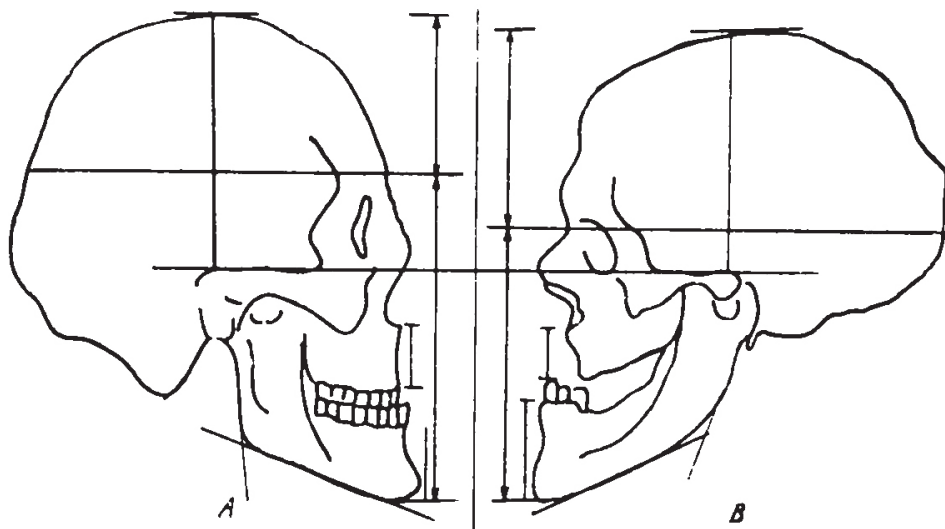


Fig. 87. Reprezentare schematică a craniului normal (A) și a craniului acromegalic (B).

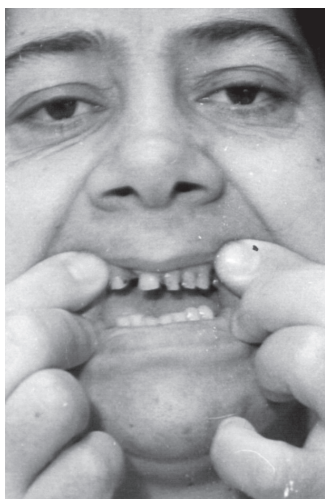


Fig. 88. Acromegalie – modificări dentare – treme și diasteme.

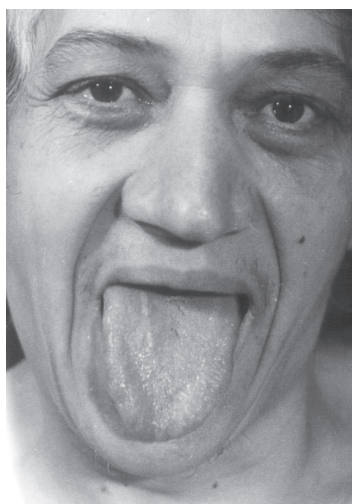


Fig. 89. Acromegalie – macroglosie.

Alveolele lărgite afectează conținția dinților și le măresc mobilitatea. Din același motiv, ca și din cauza presiunii exercitate de limba hipertrofiată, incisivii se oblicizează. Uneori, atunci când hipertrofia alveolei duce la ruperea ligamentului alveolo-dentar, dintele cade spontan (fără ca structura sa să fie afectată), ducând la edentare totală sau parțială, frecvent nedureroasă.

În perioada evolutivă a bolii lucrările protetice nu corespund de la o ședință la alta – semnul protezei.

Limba, hipertrofiată (macroglosie), este brăzdată de șanțuri adânci și neregulate care-i dau aspect scrotal sau geografic. Suprafața sa este brobonată, consecință a hipertrofiei papilelor. Frenul și faldurile de pe fața ventrală sunt groase și bogate. Marginile limbii sunt neregulate, păstrând imprimate amprente dentare (fig. 89).

Modificările cavității bucale, ale dinților, dar mai ales macroglosia produc tulburări în deglutiție și fonație. Masticția este dificilă, bolul alimentar se formează defectuos și jenează deglutiția. Adesea bolnavii „se înecă” și alimentele refulează pe nas. Pronunția labialelor este dificilă și, din cauza creșterii cavităților de rezonanță (hipertrofia sinusurilor), timbrul vocii devine cavernos.

Glandele salivare sunt deseori hipertrofiate. Uneori glandele maxilare sau cele sublinguale formează reliefuri vizibile sau palpabile – funcțional prezentând hipersalivație (fig. 90).

Gâtul

Este gros și pare scurtat, dând impresia capului înfundat în trunchi. Cartilajele

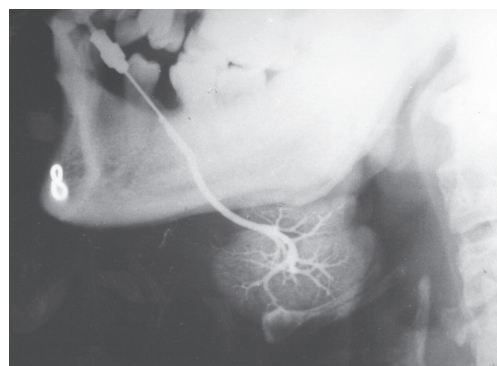


Fig. 90. Sialografia glandei submandibulare în acromegalie.

laringiene sunt late și bine reliefate, în special cel tiroidian, „mărul lui Adam“ fiind puternic și proeminent. Posterior proemină apofiza spinoasă a celei de a VII-a vertebre cervicale.

Coardele vocale, și ele hipertrofiate, modifică tonalitatea vocii, care devine gravă, baritonă.

Glanda tiroidă este deseori moderat hipertrofiată.

Toracele

Cele mai importante modificări interesează componente dure:

- claviculele, groase și puternic arcuite, proemină;
- sternul, lat, cu manubriul foarte dezvoltat și unghiul Louis ascuțit și ieșit în afară, formează uneori o adevărată gibozitate anterioară; corpul sternului este ușor înfundat, iar inciziile costale sunt mari și adâncite;
- coastele sunt late, orizontalizate și puternic arcuite, iar articulațiile condro-costale – deformate, „în cunună de trandafiri“;
- vertebrele coloanei dorsale au corpul masiv, cu apofizele spinoase lungi și late. Cifoza toracică se accentuează până la constituirea unei gibozități posterioare. În final, aspectul este de „dublă cocoașă“ antero-posterioară, aspect de „Polichinelle“.

Întreaga cutie toracică este bine capitonată cu mușchi, dar mai ales cu tegumente hipertrofiate care șterg reliefurile osoase și umplu cavitățile supra- și subclaviculare.

La femei, sânii sunt adesea voluminoși (macromastie) și uneori este prezentă galactoreea.

În ansamblu, toracele – cu diametrele antero-posterior și lateral mărite, cu schița de

gibozitate anterioară și posterioară – apare lat și scurt, ca un torace „în butoi“. Spațiile intercostale sunt însă micșorate, efect la care contribuie hipertrofia în lățime a coastelor.

Abdomenul

Este în general mare și etalat în decubit dorsal (aspect de „abdomen de batracian“), proeminent în special în etajul inferior, în ortostatism. Uneori, reliefurile mușchilor abdominali sunt bine conturate.

Coloana lombară pare dreaptă, cu lordoza ștersă și apofizele transversale puternic dezvoltate.

Oasele bazinului, deși hipertrofiate, nu se demască decât prin bazinul lat, spina iliacă antero-superioară, creasta iliacă, tuberozitatea pubiană și ischiatică îngroșate și reliefate.

Membrele

La membre, procesul de hipertrofie este mai atenuat la rădăcină și mai accentuat la extremitatea lor, mai atenuat în porțiunea proximală a segmentelor și mai accentuat în cea distală, justificând denumirea de acromegalie (*acros* = extremitatea; *megalos* = mare).

Oasele lungi par mai puțin afectate, deși epifizele, condilii, tuberozitățile, apofizele, crestele sunt voluminoase. În schimb, oasele mici, în special metacarpienele și metatarsienele, ca și falangele, prezintă cele mai marcate fenomene de megalizare, odată cu părțile moi. Din acest motiv elementele semiologice ale acromegaliei se înregistrează pregnant la mâini și picioare.

Mâinile (fig. 91 A și B), ca și picioarele, sunt late, conturul lor, normal înscris într-un dreptunghi, tinzând să devină pătrat. Fețele anterioară și posterioară ale mâinilor și picioarelor, capitonate cu țesut moale din abundență, sunt groase și pufoase. Liniile



Fig. 91A. Acromegalie – hipertrofia mâinilor.



Fig. 91B. Acromegalie – hipertrofia mâinilor.

palmare sunt adâncite, iar eminentele și proeminențele interdigitale, puternic reliefate. Degetele sunt groase și cilindrice prin pierderea efilării către vârf; de aceea par scurte și boante – aspect de deget „în cârnat”. Alteori extremitatea degetelor se lățește, luând aspect de „tambur de tobă”. Extremitățile late creează bolnavului dificultăți în procurarea unor mănuși sau a încălțămintei pe măsură. În ansamblu, mâna evocă aspectul unei lopeți.

Tegumentele palmare și plantare sunt excesiv îngroșate, aspre.

*

Megalizarea structurilor moi și a oaselor, modificările faciesului și extremităților, modificările de postură și mersul uneori cu dificultate, legănat și limitat în anvergură, dau un aspect specific acromegalilor – antropoid (fig. 92).

Semne viscerele

Deși toate viscerale sunt hipertrofiate, examenul clinic nu poate pune în evidență decât megalizarea câtorva dintre ele: a cordului, ficatului și splinei (splahnomegalie). În schimb, există numeroase semne funcționale din partea aparatelor și sistemelor.

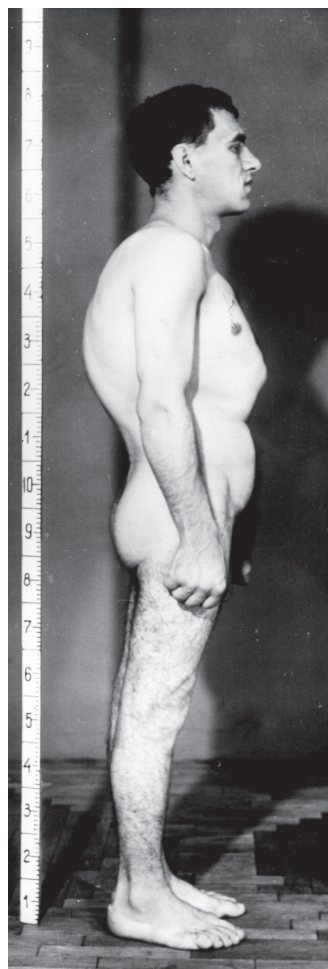


Fig. 92. – Acromegalie – aspect constituțional.

Aparatul cardiovascular

Afectarea aparatului cardiovascular este constantă și se manifestă prin semne clinice atât obiective, cât și subiective.

Volumul cordului este mărit. La percuție, matitatea cardiacă are contururi variate, în raport cu valoarea cardiomegaliei. De regulă, ea depășește marginea dreaptă a sternului, iar vârful cordului este coborât și situat în afara liniei medioclaviculare. Șocul apexian este șters, atenuat. Uneori, în furculița sternală se palpează pulsațiile cârjei aortei.

Auscultator, atunci când hipertrofia cardiacă este destul de mare, apar sufluri valvulare sistolice de malocluzie.

Pulsul, în general bradicardic, este amplu și bine bătut. Apariția tulburărilor de ritm (posibilă) semnifică afectarea lezională a miocardului (insuficiență cardiacă, infarct miocardic etc.).

Vasele periferice sunt groase, sinuoase, dure. Deseori pacienții prezintă varice ale membrelor inferioare, hemoroizi sau angiectazii.

Tensiunea arterială este relativ frecvent crescută. Valorile ei cresc progresiv și interesează atât presiunea sistolică, cât și pe cea diastolică, putându-se ajunge la valori foarte mari, de 280-300/120-150 mmHg.

Subiectiv, bolnavii acuză deseori jenă precordială, dureri cu caracter anginos.

Aparatul digestiv

Pofta de mâncare este în general crescută, cu intensități până la hiperfagie sau bulimie.

Adesea apar tulburări de deglutiție datorate dificultăților de masticatie (malocluzie) și de formare a bolului alimentar (macroglisie).

Cvasiconstant se descriu tulburări dispeptice banale: halenă fetidă, jenă epigastrică, balonări abdominale, flatulență, constipație

prelungită și rebelă, datorate îndeosebi modificărilor de volum suferite de diferitele segmente ale tubului digestiv: gastromegalie, dolico- și megacolon etc.

Aparatul respirator

Întreaga cavitate nazo-faringiană este mărită ca volum și capitonată cu o mucoasă de asemenea hipertrofiată și alterată trofic, ceea ce favorizează rinitele, faringitele sau rinofaringitele cronice.

Bronhiile și bronhiolele sunt hipertrofiate și cu mucoasa groasă, ceea ce facilitează bronșitele cronice.

Cavitatea toracică, mărită de volum atât antero-posterior, cât și lateral, cu aspect de torace „în butoi”, destinde plămânul și, prin aceasta, crește sonoritatea percutorie și asurzește murmurul vezicular. În același timp debilitază parenchimul, favorizând infecțiile pulmonare: tuberculoza la acromegali este relativ frecventă (10% în statistica Institutului de Endocrinologie).

Alte viscere

Ficatul, hipertrofiat global (hepatomegalie), depășește pe linia medioclaviculară dreaptă cu 10-11 cm rebordul costal.

Splina, de asemenea hipertrofiată (splenomegalie), este percutabilă și palpabilă.

Rinichii, hipertrofiați (nefromegalie), sunt uneori palpabili.

Sexualizarea

Organele genitale externe sunt hipertrofiate: la bărbat – macropenie și scrot voluminos cu tegumente groase; la femeie – vulvă îngroșată cu labii hipertrofiate.

Dinamica sexuală la bărbat este modificată: libidoul scăzut sau abolit, cu tulburări de ejaculare și orgasm, cu hipo- sau anerecție.

La femei apar dereglări de ciclu menstrual care merg progresiv de la cicluri prelungite la

spaniomenoree și în final la amenoree secundară.

Țesutul mamar se hipotrofiază, chiar dacă uneori există macromastie. La unele paciente apare galactoree. Sterilitatea secundară este aproape regulă.

Adesea se constată schiță de virilism pilar.

Sistemul nervos

Ca tulburări subiective mai frecvente consemnăm cefaleea, durerile nevralgice și tulburările senzoriale, iar ca tulburări obiective – tulburările oculare și neuromusculare periferice.

Cefaleea este un simptom cvasiconstant care însoțește boala pe tot parcursul evoluției sale, variind ca frecvență, intensitate, sediu etc., în raport cu stadiul evolutiv al bolii și cauza care o determină.

Inițial, cefaleea este determinată de distensia cortului meningian care formează plafonul șei. Este cefaleea persistentă, continuă, cu sediu bitemporal, biparietal, retroobitar sau, mai rar, în vertex.

Strâmtorarea orificiilor de urgență a nervilor cranieni adaugă cefalei de tip nevralgic cu semiologie caracteristică nervului afectat: cefalei de tip oftalmic, arnoldian, vertebral sau facial, cu variante orbiculare, maxilare, mandibulare etc.

Ruperea cortului selar și expansiunea extraselară a tumorii, prin hipertensiunea intracraniană pe care o provoacă, schimbă caracterul cefalei într-o cefalee insuportabilă, tenace, însoțită de vărsături de tipul celor cerebrale etc.

De asemenea, pot apărea crize comițiale sau creșterea frecvenței lor.

Durerile nevralgice – în principiu, compresiunile nervoase prin strâmtorarea orificiilor de urgență, a tunelurilor osoase sau a celor

osteoligamentare pot afecta oricare dintre nervii respectivi și genera nevralgii. Mai frecvent, consemnăm nevralgiile scapulo-humerale, brahiale, cubitale, sciatică, poplitee etc. Ele sunt însoțite de paretezii care însă pot exista ca atare, din aceleași motive și fără algie.

Tulburările neuromusculare au aceeași cauză ca și durerile nevralgice. Compresiunea nervilor motori determină hipo- sau atrofii musculare cu predilecție pentru mușchii extremităților: palmari, peronieri etc.

Tulburările senzoriale

Compresiunea nervilor senzoriali determină constant tulburări oftalmice și uneori tulburări auditive (hipoacuzie) sau olfactive (hipo- sau anosmie).

Tulburări oculare

Tulburările oculare apar la un anumit grad de dezvoltare a tumorii hipofizare – în stadiul de depășire a șei – și sunt datorate compresiunilor exercitate asupra chiasmei nervilor optici. Ele se stabilesc prin campimetrie și constau în compromiteri variate ale câmpului vizual, de la hemianopsii bitemporale la cecitate (v. *Tulburări oftalmice în endocrinopatii*). Fosfenele, amaurozele trecătoare, diminuarea acuității vizuale sunt de asemenea frecvente. Fundul de ochi nu este modificat decât în condițiile hipertensiunii intracraniene; în acest caz apar: atrofii ale nervului optic, decolorare și edem papilar.

Tulburările musculare

Musculatura scheletică este hipertrofiată, cu masele musculare masive, bine reliefate. Forța musculară și rezistența la efort sunt însă scăzute.

Tulburările articulare

Articulațiile mari, ca și cele de susținere – scapulo-humerală, coxo-femurală, genunchi,

coloana vertebrală – prezintă uneori fenomene artrozice: tumefiere, redoare, dureri.

Complicații

Multe dintre manifestările clinice ale acromegaliei sunt expresia fie a excesului de GH, fie a compresiunii date de adenomul hipofizar (vezi sindromul tumoral hipofizar).

Complicații ale aparatului respirator:

- crește capacitatea pulmonară totală;
- apare obstrucție la nivelul căilor aeriene mici și mari;
- anestezia este dificilă din cauză că macroglosia poate obstrua căile aeriene;
- poate apărea sindromul de apnee în somn (cauză de cord pulmonar cronic).

Complicații ale aparatului cardiovascular:

- reprezintă cea mai importantă cauză de mortalitate pentru acromegali;
- hipertensiune arterială secundară cu valori medii sau mari (cu rină scăzută);
- cardiomiopatie acromegalică;
- hipertrofie ventriculară stângă;
- fibroză interstițială miocardică;
- miocardită limfomononucleară;
- cardiopatie ischemică dureroasă sau nedureroasă;
- insuficiență cardiacă congestivă.

Complicații neuromusculare:

- apar compresiuni ale rădăcinilor nervilor rahidieni;
- apar stenoză spinală și sindrom amiotrofic-like;
- poate apărea sindromul de tunel carpian.

Complicații endocrino-metabolice:

- rezistență la insulină și intoleranță la glucoză;
- diabet zaharat;

- hipertrigliceridemie prin scăderea activității triglicerid lipazei și a lipoprotein lipazei hepatice.
- creșterea absorbției intestinale de calciu și hipercalciurie;
- hiperfosfatemie prin creșterea reabsorbției de fosfați la nivel tubular;
- litiază renală;
- creșterea turnover-ului osos și creșterea densității osoase.

Alte complicații: polipi colonici cu risc crescut de cancer de colon.

Prognostic

Datorită diagnosticului precoce și tratamentului specific neurochirurgical, medical și radioterapeutic, pacienții acromegali au un prognostic mult mai bun în prezent decât în trecut.

Semiologia de laborator

În acromegalie, examenele de laborator au scopul de a evidenția:

- modificările morfologice și funcționale ale hipofizei;
- modificările morfologice nedepistate clinic;
- modificările funcționale;
- modificările metabolice.

Modificările hipofizare morfo-funcționale

Modificările hipofizare morfologice

Se evidențiază la examenul de rutină prin radiografierea de profil a șei turcești. Aspectul acestuia depinde de stadiul evolutiv al adenomului acidofil.

- În stadiul de adenom intrahipofizar dimensiunile șei turcești nu sunt modificate.

Se pot produce însă: îngroșări și alungiri ale apofizelor clinoide anterioare – „cioc acromegalic“ –, ale celor posterioare sau îngroșarea lamei patruleterale.

– În stadiul de evoluție intraselară a adenomului, șaua apare mărită de volum simetric (în toate diametrele: antero-posterior, vertical, lateral) – „șa balonizată“ –, cu pereții, apofizele clinoide și lama patruleteră subțiate, uneori cu contur multiplu.

– În stadiul de evoluție extraselară, distrugerea șeii se face în raport cu direcția de evoluție a tumorii.

Evoluția în sus și anterior afectează în special versantul anterior al șeii: apofizele clinoide anterioare dispar; antrul selar se mărește.

Evoluția în sus și posterior afectează în special versantul posterior al șeii: apofizele clinoide posterioare dispar, lama patruleteră se subțiază și se verticalizează, este oblicizată spre spate, se fracturează sau dispare complet (fig. 93).

Evoluția în jos erodează fundul șeii care apare discontinuu, cavitatea selară formând uneori corp comun cu sinusul sfenoid.

Tumorile foarte mari pot desființa complet șaua turcească.



Fig. 93. Radiografia craniului din profil la un acromegal.

Radiografia selară de față completează examenul anterior cu date privind sensul de evoluție a tumorii.

Pentru acuratețea și precizia diagnosticului, examenul radiologic convențional va fi dublat și/sau completat cu cisternografie (PEG), tomografia axială computerizată (CT), rezonanță magnetică nucleară (RMN), examene esențiale în asigurarea logisticii terapeutice.

Modificările hipofizare funcționale

Se testează: valorile bazale ale hormonului somatotrop (STH), dinamica sa prin proba de supresie și somatomedinele.

Hormonul somatotrop (STH) se dozează radioimunologic – valorile sunt crescute în 90-95% dintre cazuri (normal între 0 și 8 ng/ml), – uneori depășind sute de nanograme.

Proba de supresie a STH – în acromegalie, la 60 min. după ingestia a 100 g glucoză, valorile STH-ului se mențin peste 1 ng/ml (normal scad sub această valoare). Au fost propuse și alte teste pentru diagnosticul acromegaliei, cum ar fi testele: TRH, LHRH, levodopa, propranolol sau glucagon.

Somatomedinele necesită metode de dozare specializate. Concentrația IGF1 poate fi folosită ca index de activitate a bolii și de apreciere a eficacității terapeutice.

Modificările morfologice ale acromegaliei nedepistate clinic

Modificările osoase

Se pun în evidență radiologic.

Radiografia craniului arată îngroșarea întregii calote craniene, a suturilor, a incizurilor, a protuberanțelor, a creștelor. Fantele și orificiile sunt îngustate. Sinusurile, alveolele, spațiile spongioase sunt voluminoase.

Radiografia rahisului arată hipertrofierea corpurilor vertebrale, dominând mai mult în lățime decât în înălțime, și a apofizelor, în special a celor care nu participă la articulații: apofizele spinoase ale coloanei dorsale, apofizele transverse ale coloanei lombare.

Discurile intervertebrale sunt de asemenea hipertrofiate, bombând în spațiile intervertebrale.

Deseori se observă metaplazie fibroasă prediscală și ciocuri osteofitice.

Radiografia oaselor lungi: epifizele, tuberozitățile și condilii articulari sunt groase și masive; trama țesutului osos apare îngroșată. La diafize se remarcă aspectul gros și dens al compactei și îngroșarea creștelor.

Radiografia oaselor mici evidențiază îngroșarea diafizelor, dar mai ales a epifizelor care, la nivelul ultimelor falange, realizează aspectul „în ancoră” sau „în cârlig”. Adesea apar sesamoidale.

În afară de procesul de hiperostoză și condensare osoasă, radiologic se constată și un proces de osteoporoză, interesând în special elementele spongioase și exprimat radiologic prin: creșterea transparenței, accentuarea desenului trabecular, mărirea spațiilor intertrabeculare etc.

Totodată, radiologic se pot aprecia și mai bine modificările posturale: deviațiile de ax vertebral – cifoza, scolioza, lordoza –, *coxa vara*, piciorul plat etc.

Menționăm „semnul călcâiului”, care apreciază grosimea părților moi la nivelul călcâiului. Pe radiografia de profil a piciorului se măsoară distanța dintre suprafața inferioară a calcaneului și marginea externă a învelișului tegumentar: normal sub 22 mm.

Modificările articulare

Fenomenele artrozice, deși relativ rare, sunt consemnate radiologic ca: pensarea

spațiului articular, festonarea lizureurilor osoase articulare, osteofitoza periarticulară, osteoporoza subcondrală etc.

Modificări viscerele – radiologice

Toate hipertrofiile viscerelor cu structură compactă sunt fidel constatate radiologic: cardiomegalia, hepatomegalia, splenomegalia, nefromegalia.

Viscerele cavitare, stomacul și intestinul, își demască hipertrofia cu ajutorul examenului baritat. Se constată astfel: gastromegalia, dar mai ales megadolicocolonul și totodată existența imaginilor aerice și a tranzitului baritat încetinit.

Modificări funcționale

Tulburările cardiace

Hipertrofia globală a cordului, hipertrofia fibrei miocardice, tulburările metabolice, tulburările de irigație și hipertensiunea arterială sunt factorii care determină în cca 65% dintre cazuri tulburări ale E.C.G.; acestea se înscriu pe traseu ca: deviații de ax, lărgirea complexului QRS, scurtarea intervalului QR, subdenivelarea segmentelor ST, unde T aplatizate sau inversate.

Alte tulburări funcționale

Tulburările nefroexcretorii – clearance-urile renale sunt crescute, consecință a mării suprafeței de filtrare (nefromegalie, glomerulomegalie). Poliuria insipidă, deși rară, este posibilă.

Tulburările hematopoietice sunt rare. Uneori hemograma arată leucocitoză și eozinofilie.

Tulburările endocrine – în afară de tulburările gonadale, care sunt constante, tulburările celorlalte glande endocrine sunt numai întâmplător asociate celor acromegalice.

În ceea ce privește gonadele, afectarea testiculului poate fi evidențiată și prin spermogramă. Se constată că modificările interesează

motilitatea (astenospemie moderată) și morfologia capului spermatozoizilor – macrocefalie, aspect fusiform, hiperchrom etc. – (Măicănescu, 1968).

Deși metabolismul bazal este frecvent crescut și uneori tiroida hipertrofiată, atât clinic, cât și prin teste de funcționalitate, tiroida nu este afectată.

Creșterea metabolismului bazal ar fi cauzată de efectele somatice și metabolice ale hormonului somatotrop în exces și ar constitui un criteriu de estimare a evoluției bolii.

Funcția corticosuprarenalelor nu pare decât întâmplător afectată.

Într-un procent relativ mic (6,4% dintre cazuri) este cointerestat hormonul antidiuretic retrohipofizar, probabil prin compresiunea exercitată de adenomul acidofil, cu asocierea fenomenelor de tip poliuro-polidipsic.

Modificări metabolice

Metabolismul glucidic

Tulburările metabolismului glucidic survin în aproximativ 50% dintre cazurile de acromegalie; la o jumătate dintre acestea curba de hiperglicemie provocată este caracteristică pentru diabetul clinic manifest, pentru cealaltă jumătate să prezinte o curbă de tip prediabetic: vârf maxim glicemic tardiv la cca 2 ore, pantă de revenire lentă, valorile *à jeun* fiind atinse după a IV-a oră. „Diabetul acromegalic“, de fapt diabetul indus de efectul hiperglicemiant al GH prin mecanisme multiple: antagonizarea periferică a insulinei, formarea complexelor „insulin receptor“ nedisociate, a neoglicogenezei pe seama acizilor grași și a alimentației, și diminuarea utilizării periferice a glucozei prin inhibarea hexochinazelor și diminuarea fosforilării.

Metabolismul lipidic

Valorile acizilor grași liberi plasmatici și ale lipemiei sunt crescute; uneori se constată cetonemie și cetonurie, GH având o acțiune lipochinetică cu mobilizarea grăsimilor din depozitele adipoase și totodată de intensificare a lipolizei, frenare a lipogenezei.

Metabolismul protidic

Bilanțul azotat este pozitiv prin stimularea anabolismului. STH stimulează formarea și excreția hidroxiprolinei. Anabolismul proteic este consecința procesului de accelerare a intrării aminoacizilor în celulă și creșterea sintezei de proteine, diminuarea nivelului plasmatic de aminoacizi și uree, creșterea sintezei de acizi ribonucleici mesager și de transfer, a numărului de ribozomi, a aparatului enzimatic. Aceste procese stimulează creșterea prin intermediul somatomedinelor la nivelul cartilajului de creștere, al țesutului subperiosteal și al viscerelor.

Metabolismul fosfocalcic

Fosforul seric este crescut în cca 80% dintre cazuri, iar fosfataza alcalină, crescută; hipercalcemia este frecventă, fapt ce motivează prezența litiazei renale într-un procent semnificativ (15%).

Valoarea diagnostică a semnelor în acromegalie

Faza de debut

Manifestările subiective și obiective sunt necaracteristice. Au valoare orientativă:

- cefaleea – prin sediul și tendința sa de a se permanentiza;
- tulburările dinamicii sexuale, mai ales la bărbat și dacă nu li se poate găsi o altă cauză;

- dereglările ciclului menstrual – dacă nu se incriminează alt determinism.

Faza de stare

Majoritatea tulburărilor nu au valoare decât în contextul asocierii lor.

Semne de suspiciune:

- schimbarea intempestivă a numărului la pantofi, mănuși, pălărie, guler etc.

Semne de certitudine:

- megalizarea caracteristică, în special a extremităților;
- macrovisceria simultan pluriviscerală (splahnomegalia);
- modificările radiologice ale șei turcești, CT, RMN.

Semnele acromegaliei în ordinea frecvenței lor:

- hipertrofia extremităților 100%
- prognatismul mandibular 100%
- șaua mărită de volum 95%
- osteoporoza 80%
- durerile cu caracter reumatoid 65%
- transpirațiile 60%
- cefaleea 55%
- hipertensiunea arterială 50%
- tulburările de dinamică sexuală 50%
- amenoreea 40%
- sindromul chiasmatic 25-50%
- gușa 25%
- artrozele 25%
- diabetul zaharat 12-25%.

GIGANTISMUL HIPOFIZAR HIPERSOMATOTROPISMUL COPILULUI

Gigantismul hipofizar definește o hipertrofie staturo-ponderală armonică.

El exprimă efectul hiperplaziant și hipertrofiant al hormonului STH în exces, atunci când acest efect se exercită asupra unui organism surprins în plin proces de creștere, prepubertar sau pubertar. Rezultă un individ cu mult mai mare decât un subiect normal de aceeași vârstă, dar, ca și subiectul normal, armonic dezvoltat. În gigantismul hipofizar proporția între segmentele organismului este păstrată: morfologia de ansamblu respectă echilibrul părților, dar prelucrarea lor este efectuată la scară mai mare (fig. 94).

Etiopatogenie și fiziopatologie

Majoritar, gigantismul recunoaște drept cauză adenomul hipofizar hipersecretant de GH apărut la copil, înaintea închiderii cartilajelor de creștere.

În 1993, Zimmerman aduce în discuție cazul unui copil cu gigantism congenital indus prin hipersecreție de GHRH.

Gigantismul reprezintă sub 5% dintre cazurile cu hipersecreție de GH.

Manifestările clinice sunt consecința:

- efectului hiperplazic-hipertrofic al excesului de STH asupra masei somatice și mai ales asupra cartilajelor de creștere epifizo-diafizare;

- efectelor metabolice ale STH-ului în exces;
- efectelor mecanice ale adenomului hipofizar;
- altor tulburări endocrine asociate.



Fig. 94. Gigantism – Gogea Mitu – 224 cm înălțime, 150 kg greutate.

Suspiciunea de gigantism acționează în fața oricărui copil care depășește sensibil înălțimea genitorilor, se află în etapa prepuberală și prezintă un ritm exagerat de creștere – peste trei sigma – față de normal.

Modificări ale habitusului

Aspectul general se caracterizează prin:

- talia alungită, depășind în înălțime 210 cm; talia între 190-210 cm ar defini tipul „gigantoid“, deci exacerbaria taliei prin accentuarea și accelerarea creșterii liniare;
- proporțiile armonice între diferitele segmente ale corpului;
- raportul proporțional între talie și greutate.

Deși impresia de ansamblu este armonică, examenul mai atent – și mai ales examenul antropometric – dezvăluie ușoare note dizarmonice: segmentele distale (mâinile și picioarele) sunt ceva mai mari, iar capul ceva mai mic comparativ cu celelalte segmente ale organismului.

Semiologia clinică

Manifestări subiective

- cefalee, cu aceleași caractere ca și în acromegalie (având același determinism);
- astenie și rezistență scăzută la efort;
- acroparestezii și acrocianoză.

Anturajul sesizează modificări ale creșterii, caracterizate prin: ritm accelerat și durată prelungită a creșterii, fenomene care cu timpul determină alungiri ale taliei care depășesc norma copiilor de aceeași vârstă.

Manifestări clinice obiective

Semne obiective periferice

Aprecierea se face comparativ cu subiecții normali de aceeași vârstă.

Se constată dezvoltarea exagerată a tuturor segmentelor corporale:

Extremitatea cefalică – capul este mare, hipertrofia armonică interesând în egală măsură toate diametrele: antero-posterior, lateral și vertical. Etajele feței apar proporțional dezvoltate.

Gâtul este alungit și pare subțire.

Trunchiul – dezvoltarea preponderentă a diametrului vertical face ca trunchiul să apară lung și îngust, dar cu oasele, claviculele și omoplații bine dezvoltați.

Curbura cifo-zică a coloanei dorsale este accentuată și uneori apar și deviații scoliozice.

Etajul abdominal prezintă un bazin mare, dar proporțional dezvoltat.

Extremitățile superioare și inferioare se caracterizează prin alungirea tuturor segmentelor, între care se mențin însă raporturi normale. Mâinile și picioarele sunt lungi, cu degete subțiri, efilate.

Masele musculare scheletice, deși excesiv dezvoltate în comparație cu subiectul normal, sunt proporționale cu scheletul gigant.

Semne obiective viscerele

Volumul viscerelor este în armonie cu talia, dar acestea sunt hipertrofiate în comparație cu un subiect dezvoltat normal.

Semiologia viscerală este asemănătoare celei din acromegalie.

Tulburările circulatorii periferice sunt relativ frecvente și determinate de: acroparestezii, acrocianoze, varice, ulcere trofice ale extremităților etc.

Tulburările metabolice

Sunt asemănătoare celor din acromegalie.

Tulburările mecanice ale adenomului hipofizar

Cefaleea are caracterele cefaleei din acromegalie.

Modificările câmpului vizual sunt asemănătoare celor din acromegalie.

Tulburările endocrine asociate

În forma sa pură, gigantismul hipofizar nu se asociază cu alte tulburări endocrine. Gigantismul hipofizar „pur” la pubertate dezvoltă o sexualizare normală.

Uneori însă, la pubertate, gigantismul se asociază cu fenomene de insuficiență gonadică, rezultând o formă clinică particulară, „gigantismul cu eunucoidism” sau „gigantismul cu infantilism sexual”. În acest caz, semiologiei caracteristice gigantismului i se asociază, începând de la pubertate, semiologia caracteristică insuficienței gonadice:

- în dezvoltarea morfologică armonică până la pubertate a gigantismului apar elemente dizarmonice datorate disproporției dintre lungimea trunchiului și a membrilor: raportul trunchi/membre

se schimbă în favoarea membrilor, cu creșterea distanței pube-sol;

- la bărbat, tegumentele rămân glabre sau, chiar dacă se dezvoltă, pilozitatea caracteristic masculină (pe față, linia albă, perimamar etc.) apare târziu și rămâne incompletă; vocea nu se schimbă sau devine bitonală; organele genitale externe rămân nedevelopate, infantile; uneori se constată ginecomastie.
- la femeie, sânii rămân nedevelopați sau subdezvoltați, menstrele nu apar (amenoree primară) sau apar tardiv (menarchă întârziată) și se continuă neregulat.

Semiologia de laborator

Este aceeași ca și în acromegalie. Aspectul diferit constă numai în creșterea exagerată a oaselor, evidențiată și urmărită prin examene antropometrice.

GIGANTISMUL ACROMEGAL

Hipersomatotropismul hipofizar, în raport cu vârsta apariției, determină două forme clinice simptomatologice distincte: gigantismul, atunci când apare în copilărie, și acromegalia, atunci când apare după încetarea creșterii în lungime a oaselor.

Dacă activitatea somatotropă în exces apărută în copilărie persistă și după închiderea cartilajelor de creștere osoasă, se dobândește, în continuarea creșterii exagerate în lungime a oaselor (gigantism), și creșterea lor în lățime și grosime (acromegalie).

În forma constituită a gigantismului acromegal simptomatologia constă din:

- talie exagerat de înaltă, peste 210 cm, aspect caracteristic gigantismului;
- creștere în grosime și lățime a oaselor, aspect caracteristic acromegaliei;
- hipertrofia componentelor moi ale organismului, aspect comun ambelor forme;
- tulburări datorate compresiunii mecanice exercitată de adenomul acidofil hipofizar;
- tulburări endocrine, metabolice și de laborator caracteristice adenomului acidofil hipofizar și asemănătoare celor din acromegalie.

Reprezintă de fapt, o etapă evolutivă a unui hipersomatotropism prepubertar netratat.

Tratamentul hipersecreției de STH

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical (tabelul VI) este unica soluție în cazul adenoamelor somatotrope gigante cu tulburări neurologice importante: diabet insipid, compromiteri ale câmpului vizual, al fundului de ochi etc. Rezultatele în ceea ce privește compresiunile mecanice, sunt bune, în măsura în care leziunile neurologice produse sunt reversibile; rezultatele funcționale sunt numai întâmplător bune. De obicei, exereza totală a tumorii este imposibilă iar resturile rămase mențin secreția de STH crescută și fac posibilă, cu timpul, refacerea tumorii.

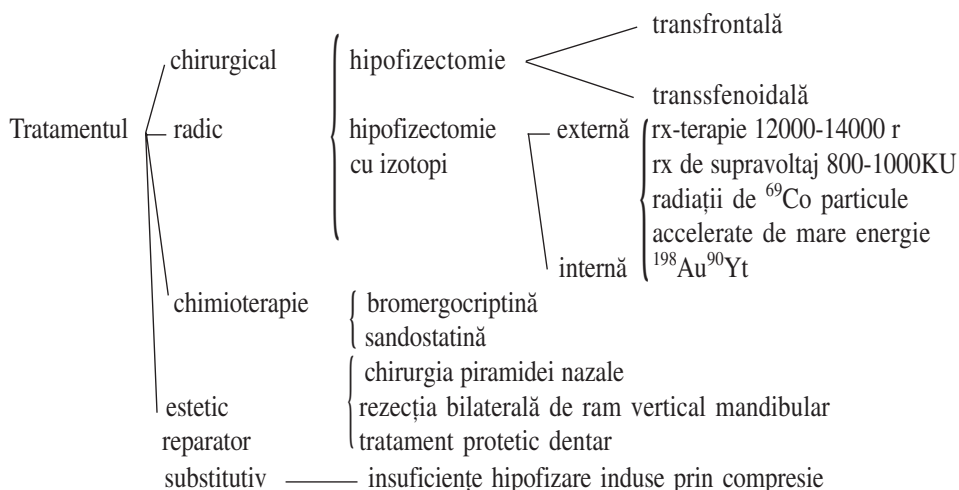
Adenoamele somatotrope mari intraselare sau microadenoamele pot fi abordate de asemenea chirurgical – de preferat transsfenoidal. Adenomectomia selectivă este însă dificilă: sau nu se scoate ce și cât trebuie, și în acest caz operația este inutilă, sau se scoate prea mult – varianta cea mai frecventă –, ceea ce duce la insuficiență hipofizară totală.

Tehnicile de microchirurgie au ameliorat mult prognosticul adenomectomiei.

Radioterapia

Este metoda de elecție pentru microadenoamele intrahipofizare sau macroadenoamele intraselare. De radioterapie beneficiază și adenoamele gigante, căzute în sinus și chiar

Tratamentul acromegaliei



cele dezvoltate supraselar, dar care nu au produs încă tulburări nervoase grave.

Se preferă – pentru lipsa complicațiilor sau a accidentelor – Rx-terapia de înalt voltaj.

Se administrează un total de 12000-14000 r la tegumente, ceea ce reprezintă 6000-7000 r la nivelul hipofizei. Se începe cu 50 r pe zi și crește progresiv până la 200 r pe zi, doză care se menține până la atingerea dozei totale. Hipofiza se abordează prin cinci câmpuri: frontal, temporal drept și stâng, maxilo-zigomatic drept și stâng. Ordinea câmpurilor abordate este schimbată zilnic.

În afara Rx-terapiei clasice externe se mai folosesc și alte metode radice ca: Rx de supravoltaj, radiații de Co_{60} , particule accelerate de mare energie.

În cazul tumorilor intraselare se utilizează și radiația internă prin implant de Ytriu sau aur radioactiv.

Concomitent cu Rx-terapia externă sau internă se corectează substitutiv și insuficiențele periferice asociate: tiroidiene, cortico-

suprarenale și gonadice, după cum este cazul. Se evită însă administrarea estrogenilor, hormoni care se consideră că activează tumorigeneza hipofizară.

Rezultatele Rx-terapiei sunt imediate, sau tardive. Ca rezultate imediate, semnalăm încetarea cefaleei, atenuarea modificărilor de câmp vizual (atunci când este cazul) și scăderea hiperglicemiei.

Rezultatele tardive: diminuarea de volum a tumorii care determină deblocarea unor tropi hipofizari și reluarea unor funcțiuni, ca de exemplu reapariția menstriei și a ritmicității ciclurilor.

Pereții șei turcești ieșite de sub efectul erodant al tumorii se recalcefiază, dimensiunile și forma șei tinzând a redeveni normale.

Procesul de hipertrofie osoasă încetează, dar modificările anterior produse rămân neinfluențate. În schimb părțile moi, și în special tegumente, se dezinfiltrază.

Valorile STH-ului scad, testările urmând să fie efectuate periodic pentru a surprinde la

timp eventuale reactivări. În aceste cazuri trebuie instituită o nouă serie de Rx-terapie distructivă.

Insuficiențele glandelor hipofizo-dependente care persistă după radioterapie trebuie corectate atât pentru restabilirea echilibrului fiziologic, cât și pentru refacerea feedback-ului, în scopul de a inhiba hipertonia hipotalamică.

Insuficiențele hipofizare totale, ca și sindromul de șa goală, survenite după radioterapie sunt excepționale. Ele se rezolvă tot prin terapie hormonală substitutivă.

Chimioterapie

Tratamentul medicamentos se utilizează, de regulă ca metodă adjuvantă.

Administrarea bromcriptinei în adenoamele somatotrope nu pare să fi dat rezultate încurajatoare. În formele asociate (STH și PRL) și cu proliferări de celule prolactinice a fost obținută însă micșorarea volumului tumorii, efectul durând doar pe perioada tratamentului.

În stadiu experimental se află și somatostatina (SMS 201-995), propusă pentru capacitatea de a anula efectul stimulator al GH-RH pe cele somatotrope hipofizare. Recent a fost sintetizată și comercializată sub numele de: *Sandostatina* – octreotid – agonist

al somatostatinei, de 50 de ori mai puternică decât produsul natural. Se administrează s.c. în doze de 100 mg la 8 ore, doză care poate fi crescută până la 500 mg la 8 ore. Răspunsul terapeutic este în funcție de numărul de receptori de somatostatin pe celulele tumorale hipofizare. Octreotidul inhibă motilitatea colecistului, favorizând apariția litiazei biliare, motiv pentru care se administrează 2-3 ore postprandial. A fost sintetizată o formă retard denumită Sandostatin LAR prezentată sub formă de fiole de 10, 20 și 30 mg. Doza lunară este variabilă, între 10 mg și 40 mg.

Octreotidul se folosește pentru reducerea nivelurilor de GH în perioada preoperatorie sau până când începe efectul radioterapiei. Octreotidul determină o reducere a dimensiunilor adenomului hipofizar, dar sistarea administrării este însoțită de fenomenul de rebound. Octreotidul poate fi folosit împreună cu bromcriptina.

Tratamentul chirurgical reparator-estetic se poate practica în cazurile în care evoluția este definitiv abolită și constă în: rezecția parțială bilaterală de ram vertical mandibular, pentru a anula prognatismul și a reface ocluzia dentară; chirurgia piramidei nazale, tratament protetic dentar etc.

SINDROMUL HIPERPROLACTINIC

Sindromul hiperprolactinic cuprinde totalitatea manifestărilor clinice determinate de creșterea nivelului prolactinei serice peste valorile normale.

Hiperprolactinemia este *fiziologică* în timpul sarcinii și alăptării. La gestantă, prin hiperplazia celulelor lactotrofe, secundară concentrației crescute de estrogeni, arealul celular secretant de PRL ajunge la aproximativ 20% din totalitatea țesutului adenohipofizar. Se asigură astfel niveluri ridicate de PRL încă din primul trimestru de sarcină, cu creștere proporțională cu vârsta produsului de concepție până la valori de 150-300 ng/ml la naștere. În timpul lactației, suțiuinea mamelonului provoacă, pe fondul unei hiperprolactinemii constante, piscuri de până la 200-400 ng/ml.

Hiperprolactinemia *patologică* este definită ca o creștere constantă a PRL serice în afara sarcinii sau alăptării peste 20 ng/ml la femeie (15 ng/ml la bărbat), fiind variabilă în funcție de factorul etiologic (sub 100 ng/ml în hiperprolactinemiile funcționale și peste 100 ng/ml în cele tumorale).

Etiologia hiperprolactinemiilor patologice cuprinde:

1. Afecțiuni hipotalamice:

- infiltrative – histiocitoza X, sarcoidoza;
- inflamatorii – encefalite;

- tumori:
 - primare (craniofaringiom, gliom, astrocitom, tuberculom, pinealom, germinom);
 - secundare (metastaze).
- traumatisme craniocerebrale;
- afecțiuni vasculare – infarctizări, embolism;
- postiradiere.

2. Leziuni ale tijei hipotalamo-hipofizare:

- secțiuni (chirurgicale, traumatice);
- compresiuni exercitate de tumori ale regiunii hipotalamo-hipofizare;
- afectări vasculare.

3. Leziuni hipofizare:

- tumori hipofizare hipersecretante de PRL;
- tumori mixte (secretante de PRL și GH, ACTH, TSH);
- hiperplazia celulelor lactotrofe;
- empty sella.

4. Medicamentoase:

- psihotrope (fenotiazide, butirofenone, antidepressive triciclice, sulpirid, pimizide);
- antihipertensive (Rezerpină, α Metildopa);
- antiemetice (Metoclopramid, Domperidon);
- antihistaminice (Cimetidina);
- opiacee și opioide (Morfina, Metadona);

- hormoni (estrogeni, contraceptive orale, TRH);
- izoniazidă.

5. Producția ectopică de PRL:

- neoplasm renal;
- neoplasm bronșic.

6. Boli endocrine:

- hipotiroidism primar,
- boala Addison,
- carcinom adrenal feminizant;
- sindromul ovarelor polichistice;
- hipoglicemia.

7. Boli cronice:

- insuficiență renală cronică,
- insuficiență hepatică, ciroză.

8. Leziuni iritative ale peretelui toracic:

- inflamații, mastite, herpes zoster;
- traumatisme, stimulare mecanică, arsuri.

9. Hiperprolactinemia idiopatică.

Deci, hiperprolactinemia patologică poate fi consecința unor:

a) dereglări hipotalamice funcționale induse de stres psihic, efort, hormoni sau medicamente;

b) dereglări hipotalamice mecanice: leziuni hipotalamice sau tumori hipofizare secretante sau nesecretante (dar care împiedică circulația sângelui în vasele porte);

c) dereglări hipotalamice induse prin stimulări nervoase periferice – stimulii nervoși pot avea punct de plecare mamar sau toracic.

Cea mai frecventă cauză de hiperprolactinemie patologică este *tumoarea hipofizară hipersecretantă de prolactină (prolactinomul)*, reprezentând totodată și cel mai comun tip de adenom hipofizar la adult. Adenoamele secretante de prolactină pot fi micro- sau macroadenoame și sunt stabile din punct de vedere al creșterii, în sensul că evoluția unui microprolactinom către un macroprolactinom

este excepțională. Se descriu histopatologic două tipuri de prolactinoame:

- cu granulații rare, cromofobe, de dimensiuni variate; în forma de macroadenom sunt variabile ca invazivitate și pot evolua în orice direcție, dar cu predilecție către evoluția inferioară;
- cu granulații dense – ușor de diagnosticat datorită numărului mare de granule de PRL.

Există și adenoame cu secreție simultană de GH și prolactină, care se constituie în trei entități morfologice distincte: tumorile cu celule stem acidofile, tumorile somatomamotrope și cele mixte cu GH și PRL.

Încă nu se cunoaște cu precizie etiologia prolactinomului și nici istoria naturală a dezvoltării și progresiei sale, dar analiza ADN-ului tumoral indică originea monoclonală a adenomului hipofizar hipersecretant de prolactină.

Fiziopatologia sindromului hiperprolactinic

Excesul secreției de PRL duce la apariția sindromului hiperprolactinic, manifestat prin prezența sindromului mamar și a celui gonadic. Sindromul mamar se datorează acțiunii PRL asupra glandei mamare și efectului acestui hormon (inițiază și menține secreția lactată), iar sindromul gonadic este consecința inhibării pulsațiilor gonadotropilor de către prolactina în exces cu insuficiență gonadică secundară.

Semiologie clinică

La femeie, sindromul mamar se exprimă prin galactoree și, uneori, modificări ale sânilor, iar sindromul gonadic constă în tulburări de ciclu menstrual până la amenoree, sterilitate secundară prin anovulație și involuția tractului genital ca urmare a hipoestrogenismului

secundar indus. Sindromul hiperprolactinic *la bărbat* asociază sindromul mamar (ginecomastie și rar galactoree) cu cel gonadic (tulburări de dinamică sexuală și tulburări ale spermatogenezei cu infertilitate).

Se poate adăuga sindromul metabolic (consecință a efectului lipolitic, hiperglicemiant și anabolic proteic al PRL), dar de intensitate scăzută.

Sindromul hiperprolactinic apărut prepubertar determină, indiferent de sex:

- anularea sexualizării secundare;
- regresia rapidă a caracterelor sexuale secundare, eventual câștigate pubertar;
- hipotrofia staturală în cazul etiologiei tumorale prin compresia țesutului hipofizar activ.

În cazul etiologiei tumorale (prolactinom) se adaugă sindromul tumoral hipofizar și sindromul de insuficiență parțială sau globală hipofizară, consecințe ale compresiei exercitate de adenom asupra structurilor învecinate.

Semiologia de laborator a prolactinomului

Diagnosticul de prolactinom este susținut de următoarele date paraclinice:

1. Valorile excesive ale prolactinei serice – de regulă peste 200ng/ml.

2. Investigații imagistice: radiografia de șa turcească, tomografia axială computerizată și rezonanța magnetică nucleară – care vizualizează formațiunea tumorală la nivelul șei turcești, definind raporturile acesteia.

3. Examenul oftalmologic: campimetria pentru tulburările de câmp vizual și examenul fundului de ochi pentru vizualizarea semnelor de hipertensiune intracraniană.

4. Evidențierea hipogonadismului hipogonadotrop, precum și a insuficienței induse de dezvoltarea tumorii, prin dozări ale tropilor hipofizari.

5. Testele dinamice – de frenaj cu L Dopa și de stimulare cu TRH – nu sunt întotdeauna necesare.

Tratamentul sindromului hiperprolactinic

Tratamentul hiperprolactinemiei este individualizat în funcție de etiologie și are ca obiective:

- îndepărtarea factorului care include excesul de PRL;
- îndepărtarea sursei tumorale;
- prevenirea și tratarea bolilor ce asociază exces de PRL;
- normalizarea nivelului prolactinei serice și relansarea gonadostatului;
- corectarea insuficienței uni- sau pluri-trope asociate.

Îndeplinirea judicioasă a obiectivelor mai sus enumerate va avea drept efect:

- anularea galactoreei;
- reabilitarea funcției gonadice cu reinstalarea ovulației și spermatogenezei, restabilirea unei vieți sexuale normale, prevenirea și/sau combaterea osteoporozei precoce, sexualizarea normală hormonală puberală;
- normalizarea funcțională a glandelor țintă interesate, a efectelor viscero-metabolice induse și normalizarea creșterii.

Metode și mijloace terapeutice

Diversitatea cauzală a hiperprolactinemiei impune și diversitatea metodelor și mijloacelor terapeutice ce sunt folosite separat sau combinat. Astfel, se uzitează terapia:

- medicamentoasă;
- radioterapeutică;
- chirurgicală;
- combinată.

Terapia medicamentoasă

Are drept argument acțiunea factorului de inhibiție a PRL (PIF) de a inhiba secreția de PRL. PIF este secretat de neuronii polipeptidergici hipotalamici, care au ca mediator dopamina (DOPA). Orice factor care stimulează producția endogenă de DOPA sau acțiunea sa este un factor stimulator de PIF, care va inhiba secreția de PRL.

Efectele dopaminergice pot fi intensificate prin:

- stimularea sintezei de DOPA (de exemplu prin L-DOPA, precursor al DOPA, care poate trece bariera hematoencefalică);
- stimularea receptorilor dopaminergici (prin alcaloizi ergotici);
- eliberarea crescută de DOPA din terminațiile nervoase specifice (prin amantadină etc.).

Ca agonist dopaminergic, substanța „princeps” este bromocriptina.

Bromocriptina (2-bromo-alfa-ergocriptine mesylal), alcaloid semisintetic al ergotului, extras din secară cornută, activează receptorii de DOPA ai lactotrofoanelor, inhibând sinteza și excreția de PRL. Efectul este potențat de inhibitori ai receptorilor estrogenici (tamoxifen).

Terapia cu bromocriptină reprezintă metoda de elecție în hiperprolactinemii și este motivată de dublul său efect, antisecretor de PRL și/sau citolitic asupra celulelor specializate, efect mediat de doza de administrare.

La dozele de 5-10 mg/zi exercită efect antisecretor, normalizând PRL în 50-60% dintre cazuri, iar la doze de 10-30 mg/zi sau mai mari, efectul antisecretor se mărește la încă 15-20% dintre cazuri și se impune efectul citolitic antitumoral în peste 80% dintre cazuri,

fiind cu atât mai eficace cu cât volumul tumorii este mai mare. Efectul este, din păcate, tranzitoriu, menținându-se doar pe durata terapiei.

Terapia începe cu 1,25 mg/zi (administrat în timpul mesei de seară), se dublează după 5-7 zile, apoi creșterea săptămânală are o rată de 2,5 mg la 5 mg până la valori maxime de 30-50 mg și este calculată în funcție de efect și suportabilitate.

Bromocriptina, indiferent de doză, dar direct proporțional cu ea, poate induce o serie de efecte secundare, uneori severe, până la imposibilitatea utilizării sale: greață, vărsături, hipotensiune sistolică (prin activarea receptorilor de dopamină din SNC), congestie nazală (blocarea receptorilor alfa adrenergici), somnolență, tulburări psihice, astenie, crampe abdominale, constipație sau diaree etc.

Efectele adverse scad însă pe măsura utilizării sale terapeutice și pot fi diminuate sau chiar anulate printr-o creștere progresivă, neagresivă a dozelor și administrare pe parcursul meselor pentru a-i întârzia absorbția.

Pe parcursul tratamentului cu bromocriptină, prin reducerea până la normalizare a secreției de PRL se realizează reabilitarea funcției ovariene cu restaurarea fertilității și normalizarea vieții sexuale ce face posibilă sarcina. La dorința gestantei se permite continuarea evoluției sarcinii până la naștere sub tratament cu bromocriptină. Statistic, până în prezent, nu s-au evidențiat efecte teratogene asupra produsului de concepție.

Pe parcursul sarcinii se pot modifica în plus dimensiunile tumorii ce necesită reevaluarea post-partum.

De semnalat că aplicarea contracepției la pacientele tratate sau sub tratament antiprolactinic *exclue estroprogestativele de sinteză*

(repetăm, estrogenii stimulează secreția de PRL); rămân valabile doar mijloacele locale vaginale, în special mecanice.

În cazurile rare de rezistență la bromocriptină este necesară alegerea altor mijloace sau metode terapeutice.

Preparatele comerciale:

- Bromergocriptina metansulfonat în tablete conținând 2,5 mg bromocriptină;
- Pravidel în tablete sau capsule a 2,5-5 și 10 mg;
- Parlodel în tablete sau capsule a 2,5-5 și 10 mg;
- Parlodel LAR, în flacoane de 50 mg și 100 mg depot, injectabile i.m. la 4-6 săptămâni, cu efecte stabile și foarte bine tolerat.

S-au mai utilizat, dar nu s-au impus:

- Lisuride – cu acțiune mai scurtă decât bromocriptina;
- Pergolide – cu acțiune de lungă durată;
- Terguride – transdihidrolisuride;
- Cabergolina (Dostinex) este un agonist de dopamină, cu o mare selectivitate, potență și durată de acțiune, care se administrează bisăptămânal, fiind mai bine tolerată decât bromocriptina.

În hiperprolactinemii modeste, netumorale, un efect benefic îl are Piridoxina (B_6) în doze de 600-750 ng/zi.

Radioterapia

Reprezintă o metodă terapeutică distructivă, mai rar utilizată ca tratament de primă linie în prolactinoame. Este indicată pacienților care:

- nu tolerează sau nu răspund la terapia medicamentoasă;
- cazurilor de recidivă postoperatorie;
- macroprolactinoamelor la care s-a redus volumul tumoral cu bromocriptină, ca terapie complementară.

Se utilizează:

- Rx terapia de jos voltaj, în doze de 14.000-16.000 R prin abordarea hipofizei prin 5 câmpuri diferite;
- radioterapie de înalt voltaj (accelerator liniar), doze de la 4.500 R (45 Gy) la 6.000 R (60 Gy).

Radioterapia scade riscul recidivelor la 10% dintre cazuri.

Complicațiile radioterapiei includ hipopituitarismul global sau parțial (în special somato- și gonadotropic) la 30-60% dintre cazuri, iar pe termen lung, la cei cu terapie de înalt voltaj, tulburări neurologice, uneori severe, prin distrucția formațiunilor nervoase de vecinătate.

Tratamentul chirurgical

Se aplică doar pacienților care nu tolerează terapia cu bromocriptină, nu răspund la această terapie sau, din motive sociale, nu o pot efectua pe perioada de timp necesară obținerii beneficiului.

Se efectuează de regulă prin *abord transsfenoidal* (cazurile de abord transfrontal fiind rezervate situațiilor impuse de condițiile locale de invazie a tumorii), cu o rată de vindecare imediată de 70-90%, apreciată prin normalizarea PRL și reluarea funcției gonadale, rata fiind cu atât mai mare cu cât tumoarea a fost mai mică și nivelul preoperator al PRL mai mic.

În cazul intervențiilor chirurgicale pentru microadenom, recidivele sunt de 40-50% la 5 ani, iar pentru macroadenoame pot ajunge după 10 ani până la 100%.

Riscul mare de recidivă face ca aplicarea acestei modalități terapeutice să fie reevaluată.

Complicațiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare și constau în: rinoree, meningită, distrucția structurilor locale, tulburări vizuale,

diabet insipid, de regulă tranzitoriu, și hipopituitarism. Frecvența complicațiilor și a gravității lor este mai mare în caz de abord transfrontal.

Tratamentul combinat

În scopul atingerii obiectivelor terapiei, practica impune, de la caz la caz, de multe ori datorită limitelor unor proceduri terapeutice, utilizarea mijloacelor combinate.

Se aplică în special macroprolactinoamelor când, după o scădere a volumului tumoral cu bromocriptină, se intervine chirurgical sau prin radioterapie. Se utilizează, de asemenea, când este cazul, după terapie cu bromocriptină, în microprolactinoame. La fel, în cazurile de recidivă postoperatorie se poate administra bromocriptină.

Tratamentul insuficiențelor adenohipofizare induse

Insuficiențele hipofizare uni sau multi-trope se realizează:

- direct prin hiperprolactinemie – insuficiența gonadotropă prin inhibarea eliberării de LRH;
- indirect – insuficiență tireotropă, somatotropă, mai rar adrenocorticotropă realizată fie prin compresia formațiunii hipersecretante de PRL asupra țesutului funcțional normal, fie ca o consecință a mijloacelor terapeutice folosite.

În prima variantă, terapia eficientă este realizată de excluderea hiperprolactinemiei prin mijloacele descrise mai sus.

Insuficiențele hipofizare uni- sau pluri-trope induse prin compresie sau prin distrucție hipofizară necesită tratament substitutiv al glandei periferice reglator afectate (în special corecția cu hormoni tiroidieni sau cortizolici), tratament totodată supresiv hipotalamic, în special asupra TRH-ului hipotalamic – factor major de stimulare a PRL.

Dozele, ritmul de administrare, durata constituie subiectul unui viitor capitol referitor la insuficiența hipofizară.

Tabel VII

Tratamentul prolactinomului

Obiective	Mijloace
Îndepărtarea sursei de PRL	• chirurgicale – hipofizectomie transfrontală sau transsfenoidală • radice – Rx-terapie (14 000 – 16 000 r) • chimică – bromocriptină în doze mari, Cabergolină (Dostinex) • combinate
Punerea în repaus a celulelor PRL secretante	• agoniști dopaminergici: bromocriptină în doze medii (Parlodel – Pravidel), Cabergolină (Dostinex) • excluderea drogurilor inductoare ale hipersecreției de PRL • hormonii tiroidieni (în doze inhibitoare ale TRH) • pirodixina (600-800 mg)

ADENOMUL TIREOTROP

Adenomul hipofizar tireotrop (tireotropinomul) se poate prezenta sub două forme: adenomul tireotrop funcțional (rarisim) și adenomul tireotrop reacțional.

Adenomul tireotip funcțional

Adenomul secretant de TSH este o formă rară de tumoare hipofizară (sub 1% dintre cazuri), care asociază la clinica sindromului tumoral hipofizar simptome de hipertiroidism cu gușă. Tumoarea secretă frecvent subunitatea

α -liberă, astfel încât un raport subunitatea α TSH peste 1 este util în diferențierea unui adenom hipofizar secretant de TSH de alte forme de hipertiroidism. Adenoamele tireotrope pot secreta, de asemenea, și GH sau PRL.

Tireotropinomul se caracterizează:

- clinic – prin fenomene caracteristice hipertiroidismului, la care se adaugă suferințele sindromului tumoral hipofizar;
- hormonal – prin concentrații crescute de T3 și T4 asociate cu un TSH seric inadecvat normal sau crescut;

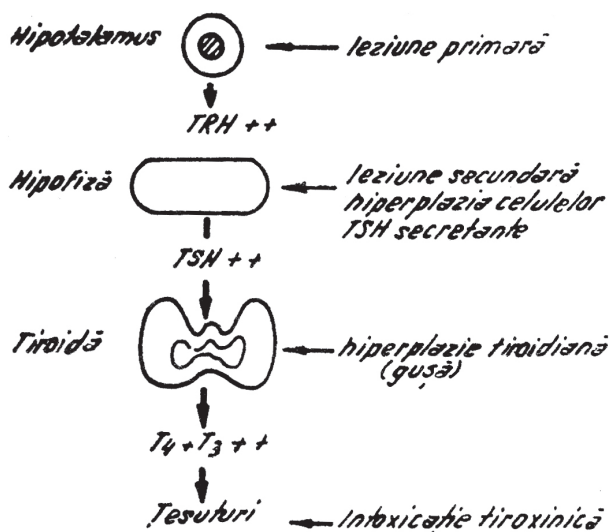


Fig. 95. Hipertiroidismul prin hipersecreție de TRH.

– scintigrafic – tiroidă moderat crescută de volum, cu captare mare, dar uniformă.

Pentru diagnosticul diferențial cu sindromul de rezistență hipofizară izolată la hormonii tiroidieni sunt utile măsurarea subunității α și testul la TRH. Astfel, la pacienții cu tumori secretante de TSH, concentrațiile serice ale subunității α sunt crescute, iar TSH-ul nu crește după administrare de TRH, în timp ce în sindromul rezistenței hipofizare la hormoni tiroidieni nivelul seric al subunității α este în limite normale, iar răspunsul TSH la TRH este adeseori exagerat (fig. 96).

Adenomul tireotrop reactiv

Este un adenom hipofizar secundar unei insuficiențe tiroidiene primare severe prelungite

și netratate. În absența hormonilor tiroidieni se suspendă *feedback*-ul pe tireostatul hipotalamic, se descarcă TRH în exces și, prin el, se activează morfofuncțional celulele tireotrope hipofizare (fig. 97).

Clinic: insuficiență tiroidiană gravă (mixedem) și eventual tulburări de compresiune mecanică datorate adenomului hipofizar: cefalee, modificări de câmp vizual etc.

Hormonologic: TSH crescut, hormonii tiroidieni absenți, șa mărită de volum cu modificări caracteristice adenomului.

Tratament

I. În cazul adenomului tireotrop funcțional, tratamentul are un dublu obiectiv, care trebuie realizat simultan:

a) Tratamentul hipertiroidismului – se preferă tratamentul medicamentos clasic: ATS, Prednison, Propranolol, sedative (vezi tratamentul hipertiroidiei).

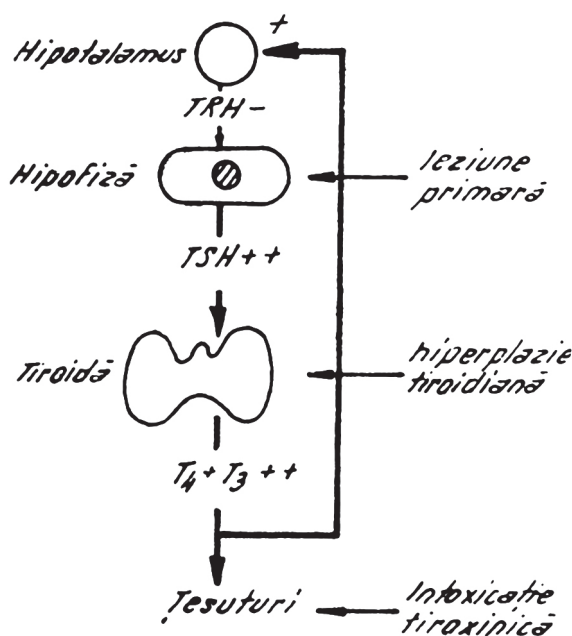


Fig. 96. Hipertiroidismul prin hipersecreție de TSH.

b) Tratamentul adenomului hipofizar – în aceste cazuri, fiind vorba de un microadenom, se preferă Rx-terapia distructivă (vezi tumorile hipofizare secretante).

II. În cazul adenomului tireotrop reactiv, tratamentul are două obiective:

a. Tratament preventiv: urmărește corectarea insuficienței tiroidiene primare prin administrare substitutivă de hormoni tiroidieni. În același timp ei sunt necesari și pentru restabilirea *feedback*-ului și inhibarea secreției de TRH-TSH.

b. Tratament curativ – tratamentul adenomului hipofizar: adenoamele intrahipofizare, intraselare sau cele expansive, dar care nu produc leziuni nervoase grave, se distrug prin Rx-terapie.

Extirparea chirurgicală a hipofizei rămâne indicația majoră de tratament a adenoamelor invazive cu tulburări neurologice. Ea va fi urmată de Rx-terapie, dacă survine o reușită.

Și în tratamentul chirurgical sau radical este necesară administrarea hormonilor tiroidieni pentru reechilibrare metabolică și *feedback* hipotalamo-hipofizar.

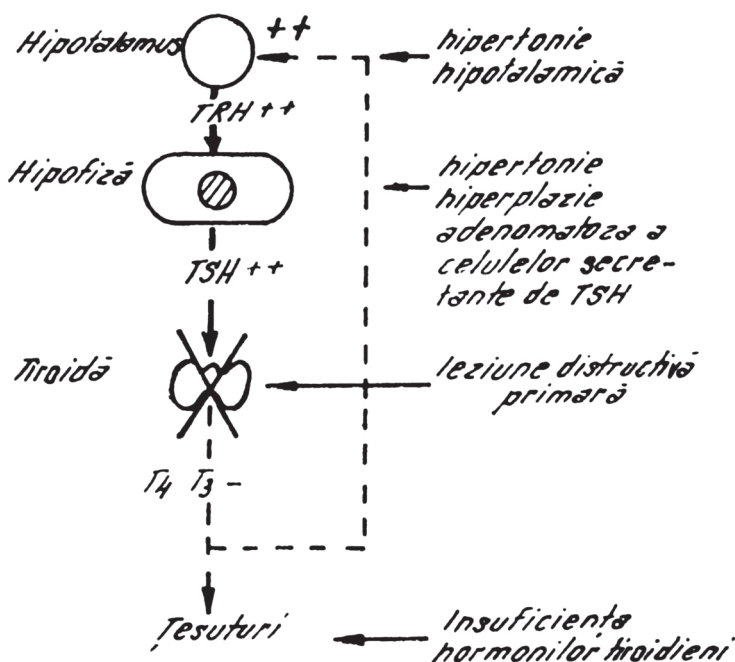


Fig. 97. Adenom hipofizar hipersecretant de TSH reactiv.

ADENOMUL GONADOTROP

Gonadotropinoamele se dezvoltă prin două mecanisme diferite:

- primar – printr-o leziune intrinsecă a celulelor gonadotrofe (se pot sintetiza numai subunități α sau β) – adenomul gonadotrop funcțional;
- secundar – printr-o leziune hipotalamică (exces de LHRH) sau prin suspendarea feedback-ului gonadostatic (urmare a absenței hormonilor gonadici) – adenomul gonadotrop reacțional.

Adenoamele gonadotrope funcționale

Se manifestă clinic diferit, în funcție de sex.

La femeie, apar tulburări de menstră, cicluri anovulatorii și, în final, amenoree.

La bărbat: manifestări variate și contradictorii de tip hiperorhitic (pubertate precoce), sexualizare normală, hipoorhidie. Dinamica sexuală poate fi normală sau afectată; la fel spermatogeneza.

Diagnosticul de adenom gonadotrop se stabilește în contextul unor niveluri serice crescute de LH, FSH și/sau subunitate α ori prin tehnici de imunohistochimie, microscopie electronică sau studii pe culturi de celule tumorale. Administrarea TRH-ului poate fi utilă în stabilirea diagnosticului, deoarece aproximativ jumătate din pacienții cu

adenoame gonadotrope prezintă o creștere de LH sau FSH după testul de stimulare cu TRH. Investigațiile imagistice de tipul examenului CT hipofizar sau RMN permit vizualizarea tumorii.

Adenoamele gonadotrope reacționale

Survin în condiții de agonadism (castrare, anorhidie congenitală) sau hipoorhidie primară severă (sindromul Klinefelter, sindromul testiculelor areceptive). Sunt adenoame care se dezvoltă lent și au în general dimensiuni mici.

Clinic, tabloul este dominat de manifestări de insuficiență gonadică, scădere importantă a valorilor hormonilor gonadici, creșterea gonadotrofinelor serice și urinare, modificări moderate de șa turcescă.

Tratament

a. Tratamentul preventiv se aplică numai în cazul adenoamelor gonadotrope reacționale. Se administrează hormoni gonadici pentru restabilirea echilibrului hipotalamic și metabolic.

b. Tratamentul curativ constă în röntgenterapia fosei hipofizare și corectarea insuficienței gonadale. Când dimensiunile tumorii depășesc cadrul selar, se impune hipofizectomia chirurgicală.

Tratamentul medicamentos al adenomelor gonadotrope presupune utilizarea Bromocriptinei, a Octreotidului sau a analogilor cu acțiune lungă a agoniștilor de GnRH și se utilizează pentru a reduce hipersecreția hormonală și dimensiunile tumorale după insuccesul tratamentului chirurgical sau când se așteaptă efectele iradierii hipofizare.

ADENOMUL CORTICOTROP BOALA CUSHING

Adenomul hipofizar corticotrop reprezintă cauza cea mai frecventă a hipercorticismului metabolic descris de Harvey Cushing în 1932. În prezent se cunoaște faptul că secreția corticotropinoamelor constă în POMC (proopiomelanocortină), ACTH-ul fiind principala secreție evidențiabilă clinic (indirect).

Frecvența la copii a adenoamelor bazofile hipersecretante de ACTH se situează între 18-32%, iar la adult spre 70% dintre cauzele endogene de hipercorticism.

Adenoamele corticotrope sunt, în general, microadenoame (diametre între 2 și 9 mm) intrahipofizare, fără expresie pe radiografia de șa turcească; foarte rar ele sunt macroadenoame intraselarare (cromofobe), cu modificări radiografice discrete; cu totul excepțional adenoamele corticotrope sunt gigante, cu extensie supra- sau infraselară.

Secreția excesivă de ACTH determină o puternică stimulare morfofuncțională a corticosuprarenalelor, producând hiperplazia bilaterală a corticosuprarenalelor, hiperplazie transformată adesea în microadenomatoză. Efectul funcțional este excesul de hormoni glucocorticoizi (cortizol), fasciculata fiind zona corticosuprarenalei stimulată prioritar de ACTH și un mai modest exces de androgeni, expresie și a antrenării reticulatei. În caz de transformare micro- sau macroadenomatoasă

a fasciculatei, secreția sa devine parțial sau total autonomă, independentă deci de ACTH.

Clinic, tulburările cunoscute ca boala Cushing sunt expresia excesului cortizolic eliberat sub efectul ACTH-ului: redistribuirea facio-tronculară a paniculului adipos, striuri cutanate roz-violacee, hiperglicemie, hipertensiune arterială, osteoporoză, tromboflebită, sindrom hemoragipar etc. La acestea se asociază și un sindrom în general discret de androgenizare, mai evident la femeie: virilism pilar moderat, acnee, dereglări menstruale până la amenoree, infertilitate.

Hormonal, cortizolul plasmatic și 17-OHCS sunt crescuți, iar comportamentul lor în probe de inhibiție este caracteristic: sub dexametazon (8 mg x 2 zile) scad la mai mult de jumătate din valorile bazale, dovedind supresibilitatea celor corticotrofe adenomatoase la glucocorticoizi în cantități crescute (modificarea setpoint-ului celulelor corticotrofe).

Apariția adenomului hipofizar secretant de ACTH are o cauză și o consecință:

Cauza este hipertonia centrilor hipotalamici secretanți de CRF. Excesul de CRF determină la nivelul hipofizei hiperplazia adenomatoasă, până la adenom autonom, a celulelor corticotrope și secreția excesivă de ACTH (fig. 98, 99 și 100*).

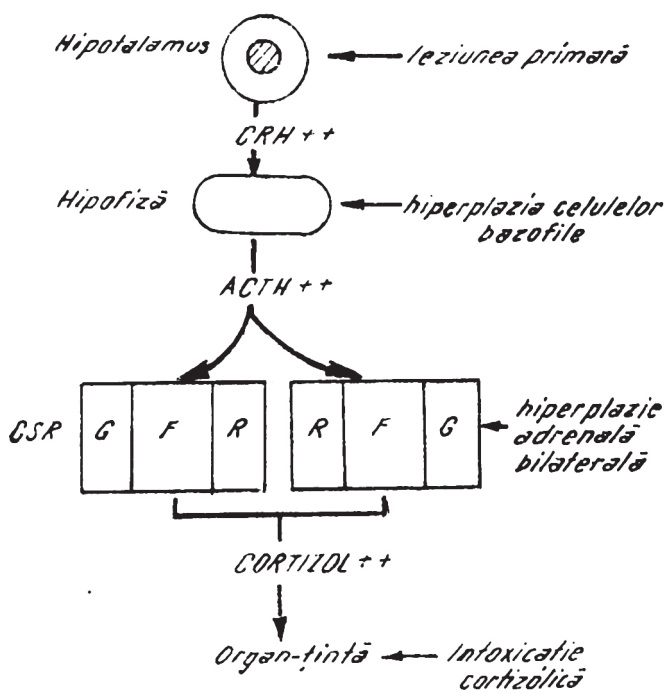


Fig. 98. Hiperkortizolismul prin leziune hipotalamică.

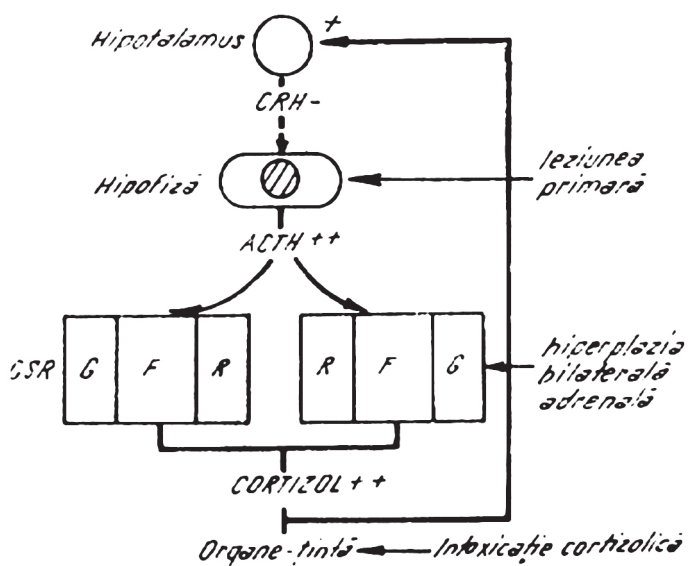
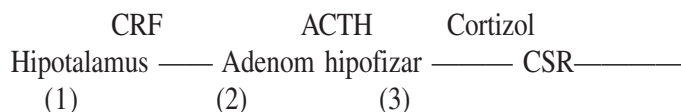


Fig. 99. Hiperkortizolismul prin leziune hipofizară.

Consecința secreției excesive a ACTH este modificarea morfofuncțională a corticosuprarenalei: hiperplazia adenomatoasă, în special a fasciculatei cu secreție exagerată de glucocorticoizi – deveniți factori de inducție a simptomatologiei clinice.

Secvențele adenomului hipofizar și ale consecințelor sale sunt:



Deregările survenite includ și deteriorarea mecanismelor de *feedback* negative existente normal între dispozitivele comandate și cele care comandă: în condiții patologice aceste mecanisme există, dar nu mai sunt eficiente.

Din aceste succinte considerații rezultă principiile care patronează atitudinea terapeutică:

- anularea hiperfuncției la nivelul dispozitivelor afectate: hipotalamus, hipofiză, corticosuprarenale;
- corectarea insuficienței corticosuprarenale care se produce în urma anulării dispozitivelor afectate.

Corectarea are dublu scop: de a conferi organismului corticoizi necesari și de a împiedica – prin *feedback* – exacerbarea hipertonică hipotalamo-hipofizară.

Teoretic, anularea dispozitivului de inițiere a procesului patologic – hipersecreția hipotalamică de CRF – ar trebui să anuleze și dispozitivele subordonate. Dar aceasta se poate întâmpla numai în cazul în care, la nivelul acestor dispozitive, transformarea lor morfolologică este de tip hiperplazic, deci reversibilă. De altfel, considerentul este deocamdată pur teoretic, deoarece metodele de blocaj al corticostatului sunt încă în fază experimentală.

Dintre dispozitivele implicate, hipotalamusul este dereglat funcțional; pentru celelalte două – hipofiza și corticosuprarenala – dereglarea funcțională este paralelă și cu modificarea lor morfolologică (hiperplazia adenomatoasă). Hipofiza și suprarenala sunt dispozitive dependente – dar suprarenala, datorită transformării ei adenomatoase, poate deveni autonomă.

Dacă anulăm numai dispozitivul intermediar, hipofiza – prin ACTH-ul căreia corticostatul afectează morfofuncțional suprarenala – anulăm și funcția în exces a suprarenalei, dar – ca și în cazul precedent – numai în condițiile unor modificări CSR reversibile, deci hiperplazice; în cazul unor transformări adenomatoase ale CSR, leziunea inițial subordonată ACTH-ului devine autonomă și anularea adenomului hipofizar rămâne fără efect.

Dacă anulăm numai corticosuprarenala lăsând intacte dispozitivele care o conduc – corticostatul și adenomul hipofizar – modificările de *feedback* produse prin absența cortizolului determină hipertonia corticostatului – care este deja în hipertonie – și, prin el, creșterea reactivă, puternică a adenomului hipofizar (sindrom Nelson).

În consecință, e necesară abordarea terapeutică a celor trei dispozitive interconexate funcțional. Abordarea lor va fi simultană sau succesivă? Firește, cea mai eficientă tactică ar fi cea de abordare simultană, modulată însă în funcție de necesități și de procedeele terapeutice folosite.

În plus, fiecare dispozitiv își are particularitățile sale de abordare terapeutică (tabelul VIII).

Tratamentul bolii Cushing

Blocarea hipertoniiei hipotalamice

- cyproheptadină
- bromergocriptină
- valproatul de sodiu

Tratamentul adenomului hipofizar secretat de ACTH

- hipofizectomie chirurgicală (transfenoidală)
- hipofizectomie cu izotopi

Tratamentul hiperplaziei hipercortizolice induse:

- suprarenalectomie
 - chirurgicală subtotală sau totală
 - chimică: OpDDD (Lysodren)
 - aminoglutetimida
 - metirapon
 - ketoconazol

Blocarea hipertoniiei hipotalamice

Procedeele chimice au ca principiu folosirea unor substanțe capabile să inhibe neurosecreția hipotalamică, CRF. Din această categorie face parte *cyproheptadina*, substanță cu efect antiserotoninic prin blocarea receptorilor specifici serotoninei, existenți la nivelul formațiunilor secretante de ACTH.

Cyproheptadina este comercializată sub formă de:

Peritol tabl. a 4 mg – tratamentul se începe cu 3 tabl. /zi (12 mg), doză care se crește treptat pentru a se ajunge în 2 săptămâni la 24 mg/zi. Efectele apar după aproximativ 3 luni, dar tratamentul trebuie menținut timp îndelungat (și până la 5 ani).

Periactin tabl. a 4 mg – este un produs similar Peritolului.

Efectele tratamentului cu *Cyproheptadină* se apreciază, în cazul hipercorticismului

hiperplazic, deci dependent de ACTH, prin scăderi ale cortizolului plasmatic și ale 17-OHCS.

Semnalăm doar cu titlu informativ terapia cu bromocriptină în hipertoniile corticostatului însoțite de hiperprolactinemie și, de asemenea, utilizarea valproatului de sodiu – GABA-agonist –, inductor al hiposecreției de ACTH.

Antagoniștii serotoninei, agoniști ai dopaminei și agoniștii GABA constituie așa-zisa terapie neuromodulatorie.

Tratamentul adenomului hipofizar secretant de ACTH

Tratamentul adenomului hipofizar secretant de ACTH are drept scop suspendarea secreției de ACTH și, prin aceasta, eliminarea funcțională a corticosuprarenalei. Aserțiunea este însă valabilă numai în cazul hipercorticismului aflat sub controlul ACTH-ului.

Anularea adenomului hipofizar se poate dobândi prin mai multe procedee:

- distrugerea sa pe cale sângerândă, deci chirurgicală, sau pe cale nesângerândă
- röntgenoterapică;
- blocarea sa funcțională – pe cale medicamentosă.

Tratamentul chirurgical

În marea majoritate a cazurilor, formațiunea secretantă de ACTH este un microadenom intrahipofizar sau cel mult un adenom intraselar. În consecință, pentru abordarea sa chirurgicală metoda preferată este cea transfenoidală.

Adenomul nefiind încapsulat, ablația lui presupune unele dificultăți tehnice, izvorâte din necesitatea de a se menaja țesutul hipofizar sănătos. Ca urmare, numai chirurgia dotată cu aparatura necesară microdisecției adenomului și controlul microscopic al fragmentelor extrase pot oferi rezultate optime.

Prepuberal, chirurgia transfenoidală ridică o serie de dificultăți tehnice dominate de incompleta dezvoltarea a sinusului sfenoid.

Rata medie de remisiune se situează în jur de 80%, iar complicațiile postoperatorii aproximativ 8%.

O intervenție chirurgicală ratată se poate manifesta în mai multe feluri:

- ca insuficiență hipofizară pluritropă
- dacă extirparea a depășit granițele adenomului; diabet insipid (3%), tulburări vizuale;
- ca intervenție fără rezultat; fasciculata corticosuprarenală continuă să secrete glucocorticoizi în exces. În acest caz sau nu s-a extirpat adenomul sau suprarenala a devenit autonomă.

Tratamentul röntgen

Date fiind dimensiunile mici ale adenomelor secretante de ACTH, modalitatea cea mai recomandată de distrugere a lor este

röntgenterapia. În favoarea metodei pledează și lipsa accidentelor sau a complicațiilor, precum și posibilitatea repetării ei la nevoie.

Rx-terapia în aceste cazuri se aplică după aceeași tehnică și se folosesc aceleași doze ca și în cazul adenomului secretant de STH.

Succesele Rx-terapiei depind – ca și în cazul adenomectomiei hipofizare – de starea corticosuprarenalei: bune în cazul hiperplaziilor, inefficiente în cazul leziunilor corticosuprarenalei autonome.

Subliniem că prima manevră terapeutică în boala Cushing, în condițiile unei dotări adecvate, este excluderea factorului etiologic – adenomul bazofil hipersecretant de ACTH – și apoi, dacă este cazul, terapia leziunilor secundar induse – hiperplazia corticosuprarenală bilaterală.

Tratamentul hipercorticismului

Hiperfuncția corticosuprarenalei indusă de excesul de ACTH trebuie, la rândul ei, abolită și suprarenalele trebuie să reintre în regimul lor de secreție normală.

Modificările morfologice ale suprarenalei sub acțiunea excesului de ACTH sunt fie de tip hiperplazic, fie de tip adenomatos. Tratamentul ambelor forme este însă similar.

Abolirea hipercorticismului se poate face chirurgical sau chimic.

Abolirea chirurgicală a corticosuprarenalei

Se pot folosi mai multe metode:

- Suprarenalectomia bilaterală: astfel se elimină cauza tulburărilor clinice și s-ar părea că face inutilă intervenția asupra adenomului hipofizar. Dar constituirea tardivă a unui adenom hipofizar de dimensiuni mari, ades invaziv, face obligatorie radioterapia hipofizară după suprarenalectomie (v. *Sindromul Nelson*). Și, în plus, suprarenalectomia totală

instalează o insuficiență suprarenală a tuturor hormonilor corticosuprarenali: mineralo-, gluco- și sexoizi și, de fapt, în acest fel o boală este transformată în altă boală.

- Suprarenalectomia bilaterală parțială păstrează din ambele suprarenale parenchim suficient pentru a evita insuficiența suprarenală, dar și pentru a genera o nouă recidivă. Pentru stăpânirea acestor zone de fasciculată este necesară distrugerea adenomului secretant de ACTH. Este o metodă abandonată.

- Suprarenalectomia subtotală combinată: totală de o parte și parțială controlateral. Este concepută în acest fel pentru a se elimina cât mai mult din parenchimul suprarenal posibil a fi microadenomatos, dar și pentru a rămâne suficient parenchim prin care să se evite insuficiența CSR. Și în acest caz distrugerea adenomului hipofizar secretant de ACTH este obligatorie din aceleași motive ca și în cazul variantei precedente.

Această metodă este preferată în Institutul de Endocrinologie și, pentru a se evita insuficiențele suprarenale brutale, este practică în doi timpi: suprarenalectomia stângă în primul timp, apoi, după circa 30 de zile, al doilea timp de suprarenalectomie subtotală dreaptă. Abordarea, pentru prevenirea complicațiilor, se face pe cale lombară.

Pentru estimarea efectelor corticosuprarenalectomiei combinate se apreciază: starea clinică (greutatea, striurile, tensiunea arterială etc.) și se dozează 17-OHCS, cortizolul plasmatic, glicemia.

Rezultatele pot fi:

- lipsa unor efecte benefice semnificative; este indicele unei intervenții ratate, eventualitate posibilă, dar excepțională;

- rezultatele imediate bune, dar limitate în timp și urmate de reapariția progresivă a

semnelor bolii; aceasta demască reactivarea – prin ACTH-ul în exces – fragmentului de corticosuprarenală hiperplazică sau adenomatoasă rămasă după suprarenalectomie;

- rezultate imediate și la distanță bune: denotă echilibrul stabilit între ACTH-ul în exces și fragmentul restant de corticosuprarenală;

- instalarea unei insuficiențe corticosuprarenale, rezultat al unei suprarenalectomii depășind intențiile și devenită totală.

Abolirea chimică a corticosuprarenalei

Pentru evitarea suprarenalectomiei sângerânde s-au propus metode chimice cu efect similar, de exemplu: distrugerea chimică a CSR, blocarea sintezei hormonilor CSR, suspendarea stimulului de funcție CSR.

a. Distrugerea chimică a CSR

Medicamentul citotoxic selectiv pentru CSR – efect adrenolitic – este Op'DDD. Este comercializat sub formă de: *Lysodren* similar cu Mitotan, în tablete a 500 mg. Doza de atac este de 8-10 g/zi, iar cea de întreținere, de 3-5 g/zi. Tratamentul este de lungă durată.

b. Blocarea biosintezei hormonilor CSR

Pentru aceasta se folosesc substanțe capabile să anuleze efectul unor enzime necesare procesului de hormonogeneză CSR. De exemplu: aminoglutethimida inhibă enzime de conversie a colesterolului în $\Delta 5$ -pregnenolon, substanța primă din care se formează hormonii CSR. Se suspendă astfel din start formarea oricărui mineral sau glucocorticoid. Produsul este comercializat sub formă de: *Cytadren* – tablete a 250 mg. Se începe cu doza de 250 mg/zi la interval de 6 zile, doză care, în funcție de răspuns, se poate crește la 2g/zi; *Metyrapon*: inhibă 11β -hidroxilaza, enzima care permite trecerea precursorilor 21-hidroxilați în compuși finali activi. Se blochează

astfel formarea glucocorticoizilor (cortizol) și a mineralcorticoizilor (corticosteron). Este comercializat sub formă de: *Metopiron* capsule a 250 mg; Se administrează 1,5 g/zi; *Ketoconazol* – inhibitor al biosintezei cortizolului prin blocarea enzimelor citocrom P-450 și a C17-C20-liazelor (la nivelul clivajului lanțului lateral al colesterolului); dozele în jur de 400 mg/zi scad răspunsul corticotrofinic al cortizolului; produs comercial: *Nizoral* – tablete a 200 mg; *Trilostanul* – inhibitor selectiv de 3β -hidroxisteroid-dehidrogenază, efect tranzitor, eficient la 25% dintre cazuri.

c. Blocarea receptorului steroid

– *Mifepriston* (RU-486) – reprezintă un antagonist al receptorului de progesteron și glucocorticoizi.

Cunoscând principiile terapeutice și produsele indicate pentru abordarea fiecărui dispozitiv în parte, rămâne în discuție tactica folosită.

Dominante fiind semnele și simptomele determinate de hiperpercorticism, se dă prioritate, firește, tratamentului cu referire la corticosuprarenală, fără a se ignora însă mecanismul patogenic.

Când condițiile o permit – stadii inițiale ale bolii, procurarea medicamentelor etc. –, se poate încerca un tratament conservator vizând simultan adrenostatul, adenomul hipofizar și corticosuprarenala administrându-se:

- pentru dereglajul hipotalamic – Cyproheptadina;
- pentru adenomul hipofizar – Rx-terapia;
- pentru corticosuprarenală – Lysodren și Cytadren;
- pentru corectarea insuficienței suprarenale – Superprednol (face substituție suficientă corticosuprarenală și supresează incisiv ACTH-ul).

Dacă după 6-12 luni rezultatele acestor tratamente nu sunt satisfăcătoare, se recurge la alte procedee terapeutice.

Un credit deosebit se acordă adenomectomiei hipofizare. Pentru a se preveni eventualele reiterări postoperatorii ale adenomului se administrează Cyproheptadină, iar insuficiența corticosuprarenală se corectează prin administrare de cortizolice utile în același timp și pentru *feedback* pe adrenostat.

Procentul mare de insuccese, ca și accidentele posibile, impune rezerve în aplicarea metodei, cu atât mai mult cu cât este eficientă numai în formele cu hiperplazie corticosuprarenală. În formele cu adenomatoză suprarenală metoda este inefficientă. Cum posibilitățile de diagnostic între cele două forme (adenomatoasă și hiperplazică) nu sunt totdeauna concludente, se preconizează și distrugerea chimică a corticosuprarenalei (Op'DDD) sau blocarea biosintezei de corticoizi (Cytadren sau Metopiron).

Pentru rezultatele bune, pentru absența complicațiilor, pentru avantajul economic etc., tactica Institutului de Endocrinologie se desfășoară după următoarele secvențe:

- timpul I – suprarenalectomie totală de partea stângă (sau dreaptă, dacă sunt motive de suspiciune);
- timpul II – la aproximativ 30 de zile de la timpul I – suprarenalectomie subtotală controlaterală;
- timpul III – röntgenterapie hipofizară distructivă.

Este bine ca röntgenterapia să se instituie cât mai curând după restabilirea bolnavului, după cel de al II-lea timp operator. Întârzierile pot determina creșterea în volum a adenomului hipofizar. Pentru a preîntâmpina acest neajuns se poate administra Cyproheptadină.

Între timpul I și II, ca și după timpul II, în cursul röntgenterapiei este necesară administrarea de cortizolice atât pentru a trata insuficiența corticosuprarenală, cât și pentru instituirea *feedback*-ului (de preferat Supreprednol). Tratamentul cortizolic se reduce treptat, presupunând că fragmentul suprarenal conservat devine eficient funcțional și poate acoperi necesitățile.

Este necesar controlul riguros al bolnavului pentru a modula tratamentul în funcție de comportarea bolnavului.

Acest mod de tratament – suprarenalectomie parțială combinată, urmată de röntgenterapie – prezintă și avantajul că, în caz de eșec, se poate repeta röntgenterapia hipofizară, iar suprarenala se poate distruge sau bloca pe cale chimică.

ADENOMUL REACTIV HIPERSECRETANT DE ACTH SINDROMUL NELSON

Sindromul Nelson este rezultatul dezvoltării unui macroadenom hipofizar hipersecretant de ACTH la pacienții care au suferit adrenalectomie bilaterală pentru boală Cushing și este consecința accelerării creșterii tumorale prin îndepărtarea feedback-ului negativ al cortizolului în exces din glandele suprarenale. Sindromul apare cu o frecvență variabilă (20-40% dintre cazuri) într-un interval de timp mergând până la 10 ani de la supra-renalectomie.

Semiologia clinică: manifestările clinice sunt cele tipice adenoamelor hipofizare mari cu evoluție rapidă. La semnele sindromului tumoral hipofizar se adaugă elementele clinice ale insuficienței corticosuprarenale, predominând hiperpigmentarea – la început a cica-tricelor, plicilor de flexiune, zonelor normal pigmentate și a mucoaselor, pentru ca, pe măsura evoluției afecțiunii, hiperpigmentația să se generalizeze și să devină foarte intensă.

Semiologia de laborator: nivelurile plasmatice ale ACTH-ului plasmatic și ale derivaților peptidici proveniți din precursorul comun POMC sunt extrem de ridicate. Totuși, nivelul ACTH-ului nu reflectă cu acuratețe agresivitatea și dimensiunea tumorii, a cărei prezență este confirmată de investigațiile imagistice (examen computer-tomografic sau RMN).

Tratament

Tratamentul preventiv

- Radioterapia hipofizară cât mai curând după suprarenalectomie și, concomitent, administrare de glucocorticoizi, de preferat a celor cu capacitate mare de inhibiție hipofizară (Dexametazonă).

- Administrare simultană de Cyproheptadină (Periactin sau Peritol) pentru a bloca stimularea celulelor corticotrope de către corticoliberină (vezi *Adenomul corticotrop*).

Tratamentul curativ

- a.** Adenomectomia: în cazul tumorilor mari, invazive, cu dezvoltare sepraselară și tulburări neurologice intense se practică abordarea transfrontală și microdisecția chirurgicală.

- b.** Radioterapia este terapia de elecție în toate cazurile în care nu este indicată ca unică soluție extirparea chirurgicală a tumorii (adenoamele gigante cu dezvoltare supraselară și tulburări nervoase).

Se folosesc aceeași tehnică și aceeași doză ca în acromegalie. Se repetă, dacă rezultatele nu sunt satisfăcătoare.

- c.** Tratamentul cu glucocorticoizi are ca scop atât substituirea corticoizilor suprarenali lipsă, cât și inhibiția secreției de CRF prin *feedback*-ul negativ exercitat la nivelul adenostatului.

- d.** Tratamentul cu Cyproheptadină se practică pentru a bloca stimularea celulelor corticotrofe de către corticoliberină.

ADENOAMELE CROMOFOBE

Adenoamele cromofobe (nesecretante-clinic) sunt tumori primitive dezvoltate din celulele hipofizare nesecretante. Sunt tumori hipofizare frecvente (reprezentând între 30 și 50% din totalul adenoamelor hipofizare). Sub aspect funcțional sunt aparent inactive și în final produc insuficiență hipofizară globală. Compromiterea funcțională a hipofizei de către formațiunea tumorală se face însă progresiv; tropii hipofizari sunt suprimați rând pe rând. Primul sacrificat este STH-ul, urmat la scurt timp de FSH, LH; ACTH-ul și TSH-ul ies din funcțiune tardiv. Ca volum, adenoamele cromofobe, ca și celelalte tumori hipofizare, trec prin aceleași faze de dezvoltare: intra-hipofizară, intraselară și extraselară. Din cauză că tulburările clinice survin târziu și evoluează lent, diagnosticul adenomului se pune când volumul său este deja foarte mare.

Semiologie clinică

Deși clasificate ca nesecretante, totuși, la examinarea morfologică, aceste tumori conțin adesea granule secretorii, sugerând sinteză de hormoni. Studiile imunohistochimice și de microscopie electronică au identificat multe dintre ele ca fiind tumori gonadotrofe, tumori corticotrofe sau cu subunități α , de multe ori secreția hormonală fiind mixtă (ACTH, FSH, LH, TSH; hCG). Aceste adenoame au o

incidență mai mare la bărbați și la femeile aflate în postmenopauză.

Ca în toate tumorile hipofizare, manifestările clinice sunt: mecanice și endocrine.

Manifestări mecanice

Inexistente în faza de microadenom hipofizar, tulburările mecanice încep să se manifeste de îndată ce adenomul, mărindu-se, atinge pereții șei. Distrugerea șei este progresivă: la început apar erodări inegale ale planșeului, ale lamei patrulateră, ale apofizelor clinoide, erodări care pe radiografia selară de profil apar ca: pereți cu dublu contur, lamă patrulateră osteoporotică, subțiată, verticalizată, fracturată etc. Aceste modificări se însoțesc de cefalee, expresie a destinderii durei mater. Tumorile gigante depășesc spațiul selar, apărând manifestări neurologice caracteristice (vezi *Sindromul tumoral hipofizar*).

Manifestări endocrine

Reprezintă expresia sindromului de izolare hipofizară (sindrom de tijă hipofizară) manifestat clinic prin insuficiența tropilor hipofizari însoțită de hiperprolactinemie moderată funcțional – reacțională cu sau fără diabet insipid central. Insuficiența somatotropă este manifestarea cea mai precoce, fiind ușor de evidențiat la copil prin scăderea ritmului creșterii, fiind o cauză de nanism hipofizar armonice, în timp ce la adult este clinic asimptomatică.

La adult, prima manifestare a unui adenom nesecretant este reprezentată de insuficiența gonadotropă exprimată clinic diferit, în funcție de sex: la femeie apar dereglări de ciclu menstrual, cu cicluri distanțate în timp (spaniomenoree), amenoree, infertilitate; la bărbat apar tulburări de dinamică sexuală și infertilitate. La copil, insuficiența gonadotropă atrage lipsa sexualizării, absența sau întârzierea pubertății (eunucoidismul prepubertar).

Insuficiența tireotropă determină insuficiența tiroidiană secundară cu manifestări clinice atenuate și cu evoluție lentă: tegumente groase, aspre, reci, palide, carotenice, frilozitate, constipație, lentoare. La copil poate apărea un deficit în dezvoltarea psihointellectuală atunci când boala apare la o vârstă foarte mică (0-2 ani).

Insuficiența corticotropă are manifestări clinice tardive și discrete: oboseală la efort, hipotensiune arterială. În fazele avansate ale insuficienței hipofizare globale, insuficiențele glandelor hipofizo-dependente (tiroida, gonade, corticosuprarenale) asociate dau un tablou clinic și metabolic caracteristic: deficit proteic (masă musculară hipotrofică), astenie fizică și psihică intensă, căderea părului axilar și pubian, tegumente uscate, reci, pergamentate și facies fin ridat (îmbătrânit precoce).

Menționăm că adenomul hipofizar reprezintă principala cauză de insuficiență hipofizară, iar frecvența acestuia este foarte mare (până la 23% dintre indivizii aparent clinic normali).

Tratament

Tratamentul are două obiective:

- distrugerea adenomului cromofob;
- corectarea tulburărilor hormonale induse.

Distrugerea adenomului cromofob

Se folosesc aceleași procedee ca în oricare altă tumoare hipofizară. Dacă adenomul este în faza „neurologică”, singura soluție eficientă este extirparea lui chirurgicală, urmată sau nu de Rx-terapie. Pentru adenoamele fără tulburări neurologice grave se preferă Rx-terapia în dozele și după tehnica folosită, de exemplu, la adenoamele acidofile.

Ca rezultate consemnăm:

a. Ameliorarea tulburărilor mecanice: dispariția cefaleei, ameliorarea și chiar dispariția tulburărilor neurologice, dacă leziunile deja produse sunt reversibile, tendința la refacerea pereților selari.

b. Ameliorarea tulburărilor endocrine: restabilirea unor funcții, de exemplu a celor gonadice, dacă tropii respectivi nu au fost blocați decât prin compresiunea celulelor respective, specifice.

Corectarea tulburărilor hormonale

Este necesară corectarea tulburărilor produse prin compromiterea tropilor hipofizari (STH, LH-FSH, TSH, ACTH), în măsura în care aceste tulburări există.

Corectarea hormonilor hipofizari prin substituție nu se face decât prin STH; pentru ceilalți tropi se face corectarea glandelor dependente, prin substituție cu hormoni respectivi.

– Substituția cu STH devine necesară numai în cazul insuficienței hormonului de creștere survenite la copil (vezi nanismul hipofizar).

– Substituția cu hormoni gonadici; în funcție de sex, se administrează:

La femeie: estrogeni și progesteron în cantitățile și secvențele asemănătoare ciclurilor normale: estrogeni (etinil-estradiol, sintofolin etc.) în prima parte a ciclului artificial,

estrogeni și progestative (progesteron, medroxiprogesteron, linestrenol), în partea a doua a ciclului după schema: estrogeni în primele 15 zile, progestative 10 zile începând din a 10-a zi de administrare a estrogenilor, apoi, după 10 zile de pauză de la ultima administrare de progestativ sau, în caz de menstră, după 5 zile de la data primei zile de menstră se reia aceeași schemă.

La bărbat: se administrează testosteron în doză de 250 mg pe lună (testosteron 25 mg la 3 zile).

Atât la femeie cât și la bărbat, dacă insuficiența gonadică se manifestă de timpuriu – de la pubertate –, tratamentul substitutiv gonadic se temporizează pentru a nu se grăbi închiderea cartilajelor de creștere.

– Substituția cu hormoni cortizolici – blocarea secreției de ACTH scoate din funcțiune fasciculata CSR, zona secretantă de hormoni glucocorticoizi. Dat fiind rolul metabolic deosebit de important al acestor hormoni, substituția lor este absolut necesară. Se administrează Prednison, Superpredol etc. în doze corespunzând necesarului zilnic.

– Substituția cu hormoni tiroidieni se practică după administrarea prealabilă de hormoni cortizolici. Tratamentul substitutiv al insuficienței tiroidiene se face cu: pulbere de tiroidă (Tiroida) sau cu produse sintetice de tip Levotiroxină (Euthyrox, L-Thyroxin), Liotironină (Tiroton, Thybon) sau produse combinate (Thyreotom, Novothyral).

NANISMUL HIPOFIZAR

Nanismul hipofizar este o microsomie generalizată, având drept simptom principal hipotrofia staturală marcată și armonică, deficitul liniar situându-se sub trei sigma.

Este consecința insuficienței hipofizare survenite în copilărie, insuficiență care poate fi cauzată de lezarea primitivă a hipofizei (craniofaringiom, infecții, traumatisme, agenezie) sau secundară, cu cointeresarea hipofizei (tumori hipotalamice sau cerebrale).

Manifestările clinice cuprind:

- fenomene de insuficiență hipofizară;
- fenomene tumorale mecanice, dacă factorul determinant este tumoral.

Fenomenele de insuficiență hipofizară pot interesa STH în exclusivitate sau în asociație cu alți tropi: gonadotropi sau/și tireotrop. Datorită acestor posibilități, nanismul hipofizar se poate prezenta sub mai multe forme clinice:

- nanismul hipofizar pur, exclusiv cu manifestări clinice de insuficiență a STH;
- nanismul hipofizar cu hipotiroidie, în care se combină manifestările clinice ale insuficienței de STH cu cele ale insuficienței tiroidiene;
- nanismul hipofizar cu infantilism sexual și hipotiroidie, consecință a asocierii deficitului somatotrop, gonadotrop și tireotrop.

În toate cazurile intensitatea manifestărilor clinice este în raport cu intensitatea deficitului tropic hipofizar.

Etiopatogenie

Etiopatogenia deficitului secreției sau acțiunii STH-ului la copil cuprinde:

1. Afecțiuni primar hipofizare:

a. afecțiuni genetice:

- aplazia sau hipoplazia pituitară;
- deficitul idiopatic de STH (mutațiile genei pentru STH sau deficit de GHRH hipotalamic);
- anomalii ale zonei mediane cerebrale;

b. leziuni dobândite care distrug sau comprimă celulele somatotrofe:

- tumori intra- sau extrasellare (craniofaringiom, adenom hipofizar, chisturi, gliom de nerv optic etc.);
- traumatisme craniene;
- infecții/inflamații;
- infiltrații granulomatoase;
- necroza hipofizară prin iradiere.

2. Deficit de GH secundar hipotalamic în cazul unor leziuni hipotalamice sau al unor tulburări funcționale apărute în condițiile unei depriveri psihosociale grave.

3. Rezistență periferică la acțiunea GH, în prezența unei funcții hipotalamo-hipofizare normale (nanismul Laron, malnutriția

proteincalorică), sau secretarea unor molecule de GH inactiv biologic.

Fiziopatologie

Insuficiența somatotropului determină la copil un deficit de creștere explicat prin scăderea proliferării și diferențierii celulare în toate țesuturile țintă. Sunt afectate în special: osul, cartilajul, țesutul muscular, pielea, ficatul – țesuturi la nivelul cărora STH-ul activează sinteza de proteine și acizi nucleici. Dezvoltarea osoasă va fi întârziată, efectul condrogenetic al GH, exercitat prin intermediul somatomedinelor, fiind scăzut. Ca urmare, apariția nucleilor de osificare este întârziată, de aceea vârstele osoasă și somatică sunt inferioare vârstei cronologice, dar, ca o diferență față de nanismul tiroidian, vârsta osoasă nu întârzie niciodată mai mult decât cea a taliei. Aspectul clinic general este de microsomie generalizată, cu păstrarea proporțiilor normale între segmente. Dezvoltarea psihomotorie a nanicilor este nealterată, cu coeficient de inteligență în limite normale, având în vedere lipsa acțiunii GH asupra diferențierii și maturizării sistemului nervos.

Nanismul hipofizar pur

Habitus – subiectul, de statură foarte mică, proporționat, cu facies și mișcări vioaie în ansamblu, este asemănător unui subiect normal, dar miniaturizat (fig. 101).

Sistemul muscular: normal dezvoltat în raport cu talia.

Sistemul osteo-articular: gracil, delicat și aparent proporționat prin menținerea raportului normal dintre segmente.

Paniculul adipos: normal dezvoltat în raport cu înălțimea.



Fig. 101. Nanism hipofizar

Tegumentele: subțiri, fine, palide, transparente, evidențiind desenul venos, mai ales pe torace. Frecvent apar efelide dispersate sau concentrate „în fluture“ pe față, uneori nevi pigmentari, angioame; adesea – acrocianoză.

Pilozitatea scalpului: fină, mătăsoasă.

Ritmul creșterii: viteza creșterii este încetinită și, deși creșterea se prelungește după vârsta cronologică, hipotrofia staturală este marcată. La naștere, în majoritatea cazurilor, talia și greutatea sunt normale, încetinirea creșterii survenind uneori foarte precoce (de exemplu la 6 luni), alteori târziu (de exemplu la 10 ani). Hipotrofia staturală este cu atât mai pronunțată cu cât încetinirea creșterii a survenit mai de timpuriu și ritmul său a fost mai

lent. În final, creșterea în înălțime se oprește la 120-150 cm.

Tulburări de diferențiere – apariția primei dentiții întârzie, iar ritmul de creștere a dinților este dereglat: unii muguri dentari nu se dezvoltă, alții se dezvoltă lent, alții normal. Rezultă un amestec de micro- cu normodentiție și lipsuri dentare.

Dezvoltarea motorie este normală: copilul își ține capul, merge de-a bușilea și vertical, la vârsta cronologică.

Dezvoltarea psihointelectuală este de asemenea normală, corespunzătoare vârstei cronologice. Copiii vorbesc la timp. La vârsta adultă prezintă note de infantilism comportamental și elemente ale complexului de inferioritate.

Greutatea: proporțională taliei.

În ansamblu este un nanism armonic, armonie realizată prin menținerea normală a raporturilor dintre segmente, dintre talie și greutate, dintre dezvoltarea psihointelectuală și vârsta cronologică.

Semiologia clinică

Manifestări subiective

Uneori apare cefalee, dar numai în cazurile cu determinism tumoral hipofizar sau cerebral (v. *Cefaleea în bolile endocrine*).

Manifestări clinice obiective

Manifestări periferice

Toate segmentele se dezvoltă proporțional cu talia, dar, în comparație cu individul normal de aceeași vârstă, sunt miniaturizate.

Extremitatea cefalică – cap în ansamblu mic, brahicefal, cu facies ovoidal, prin dezvoltarea inegală a etajelor, cu trăsături fine, delicate, șterse.

Ochii sunt mici, rotunzi, expresivi, vioi, apropiați.

Nasul este mic, datorită slabei dezvoltări a piramidei și cartilajului nazal. Narinele sunt mici și rotunde.

Gura este mică, cu deschidere circulară.

Bărbia este mică, ascuțită și trasă înapoi (retrognatism mandibular).

Cavitatea bucală este mică, cu arcadele dentare slab dezvoltate, ceea ce determină vicii de implantare a dinților: dinți răsuciți, încălecați, dublați.

Tegumentele feței sunt subțiri, cu efelide dispersate sau „în fluture“. Se plisează de timpuriu în cute fine și dese care dau faciesului un aspect contrastant, de îmbătrânire precoce (fig.102).

Părul capului este fin, mățos.

Gâtul: subțire, cu musculatura și cartilajele traheale slab dezvoltate; pare firav și alungit.



Fig. 102. Nanism hipofizar – facies cu nevi pigmentari „în fluture“, micrognație, masiv facial slab dezvoltat.

Toracele pare lung, îngust și turtit prin slaba sa dezvoltare laterală și antero-posterioară, în comparație cu dezvoltarea pe verticală.

Relieful osoase sunt șterse. Claviculele și coastele sunt înguste, subțiri, omoplații slab dezvoltați, schițând adesea *scapule allata*.

Relieful muscular ale toracelui sunt șterse.

Tegumentele, fine și subțiri, prezintă desen vascular evidențiat prin transparență.

Abdomenul este plat sau excavat, cu perețele subțire și cu hernii ombilicale sau inghinale.

Bazinul este îngust, cu relieful osoase (spina iliacă, crestele iliace etc.) estompate.

Extremitățile prezintă miniaturizare progresivă accentuată distal. Tuberozitățile, condilii și apofizele sunt mici, iar musculatura slab dezvoltată.

Măinile și picioarele, în comparație cu restul segmentelor membrelor, sunt mai mici, cu degetele subțiri și efilate. Ușoara disproporție între extremități (cap, mâini, picioare) și restul scheletului aduce nanismului note de acromicrie.

Organele genitale externe, deși mici, sunt normal dezvoltate în raport cu talia.

Semne viscerele

Toate viscerele, în comparație cu normalul, sunt mici (microviscerie sau splahnomicrie), dar dezvoltate proporțional cu talia respectivă.

Se constată deci: microcardie, hepatomicrie, microsplenie, nefromicrie etc.

Semne funcționale

Deși dezvoltarea viscerelor nu atinge baremul normal, funcționalitatea lor este normală, dar cu performanțe corespunzătoare gradului lor de dezvoltare, deci vârstei aparente.

Funcția gonadică este excepțional normală; în general pubertatea apare târziu, iar sexualizarea rămâne incompletă:

– la băiat puseul de creștere pubertară a penisului și scrotului este discret și ele rămân

mici, dar în armonie cu talia; pilozitatea pubiană este slab dezvoltată, iar cea facială parțial dezvoltată și săracă; vocea rămâne nemodificată sau devine bitonală;

– la fetiță vulva rămâne infantilă, incomplet coborâtă. Pilozitatea pubiană este săracă, sânii slab dezvoltați, cu areolele și mameloanele mici și uneori nereliefate. Menstrele, dacă apar, apar târziu, sunt neregulate și se suspendă de timpuriu.

La ambele sexe, la maturitate, se mențin caracterele scheletice juvenile (macroskelie): coapsa ceva mai alungită în raport cu trunchiul, diametrul biacromial și cel bitrohanterian egale. De asemenea, masele musculare la bărbat și paniculul adipos la femeie sunt slab dezvoltate.

Nanismul hipofizar cu infantilism sexual

Până la vârsta pubertății evoluția și aspectul sunt asemănătoare cu nanismul hipofizar pur. Particularitățile acestei forme de nanism apar ca o consecință a lipsei de sexualizare.

Vârsta pubertății este atinsă, depășită și în continuare nu apare nici un semn de sexualizare.

La băiat organele genitale externe rămân infantile: penisul mic și subțire, prepuțul alungit, greu decalotabil, scrotul mic, nefaldurat și nepigmentat, testiculele și epididimul mici, apărând uneori criptorhidie uni- sau bilaterală. Pilozitatea pubiană, axilară și facială nu se dezvoltă. Pilozitatea corporală este mult redusă. Vocea rămâne infantilă.

La fată vulva rămâne necoborâtă, pilozitatea pubiană lipsește, sânii nu se dezvoltă, areolele sunt mici și palide, mameloanele de asemenea mici și nereliefate, uneori invaginate. Amenoreea este primară.

La ambele sexe, trăsăturile macroskele sunt mai accentuate, iar paniculul adipos tinde să se dezvolte progresiv spre obezitate moderată cu caracter ginoid.

Nanismul hipofizar cu hipotiroidie

Trăsăturile generale sunt ale nanismului hipofizar pur, dar o serie de elemente semiologice denotă insuficiența tiroidiană asociată.

Tegumentele sunt groase, aspre, reci, uscate; apare carotenodermie, mai evident în podul palmelor.

Țesutul subcutanat este infiltrat de edemul mucos datorită căruia corpul pare capitonat cu un strat moale pufos.

Edemul mucos modifică în special fațeta, care devine rotund, ușor umflat, cu fantele palpebrale micșorate.

Pilozitatea capilară este lipsită de luciu, uscată, aspră.

Unghiile sunt groase, mate, friabile.

Ca tulburări funcționale, rețin atenția în special bradicardia și tranzitul intestinal încetinit, cauză a unei constipații prelungite.

Dezvoltarea psihosomatică este încetinită și întârziată, fenomen cu atât mai pregnant cu cât insuficiența tiroidiană este mai precoce și mai intensă.

Diagnosticul diferențial al hipotrofiei staturo-ponderale

- Malnutriția protein-calorică este cauza cea mai frecventă de hipotrofie staturală în lume. Se consideră că două treimi dintre copii din întreaga lume sunt subnutriți. Ambele forme, marasmul și kwashiorkor-ul sunt însoțite de o încetinire a creșterii staturale. S-a demonstrat că există un deficit de somatomedină-C (IGF-1).

- Hipotrofia staturală constituțională (etnică) este prezentă la copiii ai căror părinți sunt de statură mică (este implicat și un deficit primar și izolat de GH).

- Nanismul psihosocial (nanismul prin deprivarea de afecțiunea maternă) a fost descris încă din 1967 la copii proveniți din medii ostile (nefamiliale), al căror ritm de creștere este asemănător cu cel determinat de deficitul de STH. Acești copii au și o întârziere de vorbire și o conduită alimentară bizară însoțită de polidipsie. Reintroducerea copiilor în mediul familial afectiv este însoțită de reluarea ritmului normal de creștere. Este implicat deficitul de GHRH.

- Sindroamele de malabsorbție și bolile intestinale inflamatorii cronice sunt cauze de hipotrofie staturală prin deficitul de IGF-1.

- Insuficiența renală cronică, acidoza tubulară renală, sindromul Bartter sunt însoțite de încetinirea ritmului de creștere prin pierderea proteincalorică de potasiu, calciu, bicarbonați și IGF-1. Acumularea de factori uremici inhibitori ai creșterii, dar și tratamentul îndelungat cu glucocorticoizi, participă la hipotrofia staturală. O altă cauză renală o reprezintă osteodistrofia renală, care se manifestă prin hipocalcemie, hiperfosfatemie, hiperfosfatazie, acidoză metabolică și hiperparatiroidism secundar, fiind reversibilă prin administrarea de calcitriol.

- Boli cardiace – cardiopatiile congenitale cianogene (defectul septal interventricular, tetralogia Fallot), dar și valvulopatiile mitrale, tricuspidiene și aortice, sunt însoțite de o limitare a creșterii la acești pacienți.

Rahitismul rezistent la vitamina D este o boală X-linkată caracterizată prin statură mică, hipofosfatemie, diminuarea reabsorbției tubulare renale de fosfat anorganic, absorbție

intestinală scăzută de calciu și semne de rahitism sau osteomalacie care nu răspund la dozele fiziologice de vitamina D.

- Boli hematologice (siclemia, talasemia majoră) – sunt afecțiuni care sunt însoțite de hipotrofie staturală, IGF-1 fiind scăzut în aceste afecțiuni.

- Diabetul zaharat era însoțit, în perioada preinsulinică, de hipotrofie staturală.

- Afecțiunile endocrine:

- nanismul hipofizar pur sau impur;

- mixedemul congenital și juvenil;

- boala Cushing;

- sindromul adrenogenital.

- Afecțiuni genetice:

- sindromul Turner;

- sindromul Down;

- sindromul Noonan;

- sindromul Prader-Villi;

- sindromul Aarskog.

- Afecțiuni metabolice:

- acondroplazia (boala Parrot).

Semiologia de laborator în nanismul hipofizar

Testele de laborator au scopul de a stabili:

- un eventual deficit hipotalamo-hipofizar al secreției de STH sau al altor tropi hipofizari;

- eventualele tulburări morfologice ale hipofizei;

- trăsăturile distinctive ale tulburărilor de creștere;

- eventualele tulburări metabolice.

Stabilirea nivelului de funcționalitate hipotalamo-hipofizară

Dozarea hormonului somatotrop seric nu are valoare diagnostică decât în cazul în care este scăzut (adică în numai cca 8% din nanisme, după Watts și Keffer).

- Testul hipoglicemiei provocate de insulină – în nanismul prin deficit de STH testul este negativ: valorile STH rămân nemedificate după stimularea hipotalamo-hipofizară determinată de hipoglicemie prin administrarea de insulină 0,1-0,15U. I. /kgC.

- Testul la arginină: aceleași interpretări ca pentru testul hipoglicemiei provocate cu insulină.

- Testul de somn: efectuat în timpul somnului profund, cu unde lente, relevă absența creșterii STH-ului.

- Testul la glicocol: aceleași interpretări.

- Testul la L-Dopa: aceleași interpretări.

- Testul la glucagon: aceleași interpretări.

- Testele privind funcția celorlalți tropi hipofizari:

Pentru TSH seric și testul de stimulare cu TRH: sunt normale în nanismele hipofizare pure și scăzute în nanismele hipofizare cu insuficiență tiroidiană.

Pentru gonadotropi (LH și FSH): determinarea urinară globală a gonadotropilor, dozarea LH și FSH serice radioimunologic arată valori normale sau ușor scăzute în raport cu vârsta cronologică, în cazul nanismului hipofizar pur, și valori scăzute în testările bazale cu răspuns negativ în probele de stimulare în cazul nanismului hipofizar cu infantilism sexual.

Pentru funcția corticotropă se dozează radioimunologic ACTH-ul plasmatic sau se apreciază rezervele hipofizare de ACTH prin testul la Metopiron. În majoritatea cazurilor, ACTH-ul plasmatic este scăzut, iar testul la Metopiron negativ.

Evidențierea unor valori normale sau excesive de STH însoțite de valori scăzute sau de absența somatomedinelor (IGF1) pune diagnosticul de nanism Laron.

Asocierea valorilor scăzute de STH și somatomedine cu deficit secretor de insulină confirmă tipul de nanism Merimée (nanism + diabet zaharat).

Răspunsul pozitiv la testele de stimulare cu liberine (TRH, GnRH, CRH sau AVP), în absența modificărilor selare, sugerează originea hipotalamică a nanismului.

Se citează cazuri de nanism cu hipersecreție de somatostatin (SRIF).

Tulburări morfologice ale hipofizei

Tulburările morfologice ale hipofizei se pot evidenția prin radiografia șei turcești și a craniului.

În cazul tumorilor hipofizare intrasclare (adenom cromofob), șaua variază ca aspect în raport cu volumul tumorii. Se pot determina aspecte de: șa cu contur multiplu, șa mărită de volum cu marginile neregulat erodate, șa cu apofizele clinoide și lama patrulateră dispărute etc.

În cazul tumorilor hipofizare extrasclare (craniofaringiom), șaua apare fie turtită de sus în jos, cu contur alungit, fie distrusă. Sunt semnificative calcifierile intratumorale sau haloul opac care coafează în semicerc zona suprasclară.

Examenul radiologic clasic, tomografierea sau RMN, poate evidenția și alte aspecte incriminabile în etiologia nanismelor hipofizare: calcifieri micronodulare extrasclare, sechele ale meningitelor tuberculoase, leziuni de hidrocefalie, craniostenoză etc., sau semne de hipertensiune intracraniană cu accentuarea desenului vascular, impresiuni digitale evidențiate la nivelul tablei interne și dehiscentă de suturi.

Particularitățile tulburărilor de creștere

Particularitățile tulburărilor de creștere ale nanismului hipofizar se apreciază pe baza

analizei morfogramei, vârstei osoase, vârstei dentare.

- Prin *morfogramă* stabilim:

- înălțimea reală a nanismului hipofizar, vârsta căreia îi corespunde, abaterea față de vârsta cronologică (apreciate prin „n“ minus sigma);
- raportul real dintre talie și greutate – în general armonic, cu abateri în favoarea greutății în nanismele hipofizare cu hipotiroidie sau cu infantilism sexual;
- raportul dintre diverși parametri morfologici: normal în nanismul hipofizar pur cu elemente de macroskelie (membre inferioare mai alungite față de raportul lor normal cu lungimea trunchiului), element mai pregnant spre eunucoid, în nanismul hipofizar cu infantilism sexual, unde apare și dizarmonie între perimetrul bazinului (mai bine dezvoltat) și umeri;
- repetarea morfogramei dă referințe asupra ritmului de încetinire a creșterii, duratei creșterii și modificărilor morfotipului în raport cu vârsta. Ea arată că, în nanismele hipofizare, rata de creștere în raport cu vârsta este mult diminuată, durata creșterii prelungită, iar elementele infantile ale somatotipului se mențin și la adult (de asemenea, apreciază eficiența tratamentului).

- *Vârsta osoasă* se apreciază radiologic prin nucleii de osificare.

În nanismul hipofizar pur, vârsta de apariție a nucleilor de osificare este în general respectată, dar ritmul lor de dezvoltare este lent. Închiderea cartilajelor de creștere se prelungește mult după vârsta închiderii fiziologice, fenomen și mai accentuat în nanismul hipofizar cu infantilism sexual.

În nanismul hipofizar cu insuficiență tiroidiană, apariția nucleilor de osificare este întârziată, cu atât mai întârziată cu cât insuficiența tiroidiană este mai intensă.

- *Vârsta dentară* – radiologic, la naștere, mugurii dentari sunt formați. Ritmul dezvoltării lor este însă întârziat față de vârsta cronologică, unii atrofiindu-se și dispărând.

Semiologia metabolică

Metabolismul glucidic: glicemia *à jeun* tinde către valorile inferioare ale limitelor homeostazice; toleranța la glucoză este bună, iar toleranța la insulină scăzută.

Metabolismul proteic: bilanțul azotic este negativ sau cel mult slab pozitiv. Excreția de hidroxiprolină: scăzută.

Metabolismul lipidic: colesterolul seric este ușor crescut în nanismul hipofizar pur, dar mai ales în cel cu hipotiroidie.

Metabolismul hidromineral: nu se constată modificări semnificative.

Principii și metode terapeutice

Tratamentul etiologic este posibil atunci când se cunoaște factorul cauzal și poate fi abordat: de exemplu în tumorile hipofizare.

Tratamentul patogenic are ca obiective principale:

- a) corectarea tulburărilor de creștere;
- b) corectarea tulburărilor endocrine asociate.

Corectarea tulburărilor de creștere

În nanismul hipofizar – prin lipsa STH-ului – este afectată atât creșterea în lungime a oaselor, cât și anabolismul proteic al masei somatice. Singurul element capabil să corecteze aceste tulburări este administrarea exogenă substitutivă a acestui hormon.

Administrarea exogenă de STH este condiționată în primul rând de prezența

cartilajelor de creștere și de eficiența lui la nivelul acestora. În consecință, STH-ul poate fi administrat chiar la vârste înaintate (și după 20 de ani), dar numai dacă sunt deschise cartilajele de creștere, pentru că, odată închise, administrarea STH-ului, indiferent de vârstă, este inutilă. De asemenea, este inutilă administrarea STH-ului dacă nu se dovedește operativ, fie din cauza afectării cartilajului (condrodistrofie), fie a lipsei de somatomedine, fie a inactivării sale prin anticorpi. O eficiență normală se măsoară în centimetri recuperați în creșterea taliei: 8-12 cm în primul an de tratament, urmată de o viteză progresiv descrescândă, dar care poate dura 3-4 ani. Dacă în primele 6 luni de tratament rata creșterii nu depășește 2,5 cm, în următoarele 6 luni doza poate fi dublată și, dacă rezultatele nu sunt satisfăcătoare, tratamentul, devenit inutil, se suspendă. Trebuie remarcat că efectul STH-ului administrat exogen este cu atât mai bun cu cât vârsta de instituire a tratamentului este mai precoce; răspunsul cartilajului de creștere la STH scade progresiv cu avansarea în vârstă.

Dacă urmărim creșterea taliei pacientului, administrarea de STH nu trebuie făcută paralel cu cea de hormoni gonadici necesari corectării tulburărilor de sexualizare, deoarece hormonii gonadici antagonizează efectele STH-ului la nivelul cartilajelor și le grăbesc închiderea.

Activând proliferarea celulară, administrarea STH-ului este, de asemenea, net contraindicată în tumorile intracraniene care manifestă semne de activitate. În aceste cazuri administrarea se va putea face numai după ce s-a instituit tratament de inactivare a tumorii.

Ca medicație, se administrează STH-ul sintetizat de *Escherichia coli* căreia i s-a grefat gena umană de sinteză a STH-ului (metoda

DNA recombinant), întrucât folosirea STH-ului recoltat din hipofizele umane a fost interzisă, deoarece s-a demonstrat posibilitatea transmiterii encefalitei subacute spongi-oase Jakob-Creutzfeldt.

Humatrop provenit din *Escherichia coli* preparată din grefarea genei umane sintetizatoare de STH este indicat în tratamentele de lungă durată ca substituție a secreției inadecvate sau anormale a STH-ului endogen. Este prezentată în fiole a 5 mg somatotropin (cca 13 I. U. sau 225 picomol) și fiole a 5 ml diluant pentru *Humatrop*. Se administrează 0,006/kilocorp i.m. de 3 ori pe săptămână).

Protropin conține secvența identică a celor 191 de aminoacizi constituenți ai hormonului de creștere uman. Este sintetizată tot de *E. coli*, condiționată prin adăugarea genei umane. Este comercializată în fiole a 5 mg Somatrem și fiole a 10 ml solvent special. Se administrează 0,1 mg/kilocorp i.m. de 3 ori pe săptămână.

Preparatele folosite pentru corectarea nanismului hipofizar prin deficit de GH sunt obținute prin metoda DNA recombinat. În prezent se folosesc următoarele preparate:

Norditropin cu administrare automată, flacoane de 12 UI;

Humatrope flacoane de 4 și 16 UI;

Genotropin flacoane de 4 și 15 UI;

Nutropin AQ flacoane de 30 UI.

Toate aceste preparate folosesc GH-ul obținut pe *E. coli* și sunt preparate bacteriale. Singurul preparat mammalian folosit este *Saizen* (Serono) în flacoane de 4 UI. Doza recomandată este de 0,075-0,15 UI/kg corp pe săptămână. Cele mai multe firme producătoare recomandă o doză situată între 0,16-0,5 mg/kg corp pe săptămână sau 10-14 UI/m² de suprafață pe săptămână. Administrarea se face subcutanat, schimbând locul

injecției pentru a preveni lipoatrofia. Întreaga doză este repartizată în 6-7 doze pe săptămână (o doză zilnică).

Efectele adverse constau în apariția anticorpilor anti-GH.

Contraindicațiile absolute sunt reprezentate de malignități, inclusiv tumori intracraniene și diabet zaharat.

În sprijinul efectului anabolizant proteic exercitat de STH, pe lângă un regim alimentar adecvat, se pot administra, dar cu precauție și în doze mici, stimulative, anabolizante de tipul *Decanofort*, *Nerobolil*, *Clortestosteron acetat*, *Madiol*, *Naposim*, *Norbetalon*, *Oxandrolon* etc.

Corectarea tulburărilor endocrine asociate

Se face în funcție de existența unor tulburări ale glandelor endocrine hipofizo-dependente care însoțesc nanismul hipofizar.

Corectarea tulburărilor tiroidiene se face substitutiv, administrându-se hormoni tiroidieni fie de tipul extractelor totale de tiroidă (*Tiroidă drag*, a 45 mg), fie de hormoni puri – tetraiodotironină (*Euthyrox*) sau triiodotironină (*Tirotom*), fie combinații de hormoni tiroidieni (*Thyreotom*, *Novothyral*) (vezi *Tratamentul hipotiroidiei*).

Dozele administrate sunt cele corespunzătoare realizării eutiroidiei și se stabilesc prin ta-tonare, în general administrându-se 100-150 μg zilnic. Administrarea de Na-L-tiroxină este obligatorie în vederea tratamentului cu GH.

În nanismul hipofizar administrarea de tiroidă este binevenită, hormonii tiroidieni potențând efectul STH-ului la nivelul cartilajelor de creștere.

Corectarea insuficienței gonadice se face ținându-se seama de următoarele recomandări:

– vârsta pacientului să fie compatibilă cu sexualizarea sa;

- să nu se facă tratamentul pentru sexualizare simultan cu tratamentul pentru creștere;
- hipofiza gonadotropă fiind compromisă, să nu se sugereze administrarea de gonadoliberină. Aceasta ar denota ignoranță.

Tratamentul cu gonadotrofine ar fi justificat, dar nu este indicat; justificat fiindcă gonadele sunt intacte, dar inactive, fiind lipsite de stimulul specific; neindicat deoarece, fiind tratament substitutiv, ar trebui să fie de lungă durată, este incomod și devine rapid inefficient prin anularea cu anticorpi.

În consecință, în aceste cazuri, corectarea se face prin tratament substitutiv cu hormoni gonadici. La bărbați se administrează testosteron, 150-250 mg/lună sau un preparat similar, cu resorbție obișnuită sau lentă (*Testolent, Triolanden, Sustanon etc.*) (vezi *Insuficiența testosteronică*). Pentru realizarea sexualizării se începe cu doze mari (250 mg/

lună), doze care, pentru menținerea sexualizării, se scad la 150-100 mg/lună.

La femeie se administrează lunar tratament secvențial estrogen-progesteronic (pentru estrogeni: *Etinilestradiol, Sintofolin etc.*, pentru progesteron: *Medroxiprogesteron, Linestrenol etc.*).

Receptivitatea structurilor sexualizabile fiind nemodificată, răspunsul la hormonii sexualizanți este bun. Dar, firește, și sub acest aspect are importanță vârsta la care se instituie tratamentul. De pildă, dezvoltarea penisului sau a uterului este cu atât mai aproape de cea normală cu cât tratamentul se instituie mai aproape de vârsta pubertății.

Corectarea insuficienței corticosuprarenale – în nanismele somatotrope asociate cu insuficiență de ACTH este cointereseată în special fasciculata. Tratamentul cu ACTH fiind doar prezumtiv, se instituie substituția cu glucocorticoizi sub supraveghere, deoarece aceștia pot limita rata creșterii: *Prednison, Superprednol etc.*

INSUFICIENȚELE HIPOFIZARE ALE ADULTULUI

Insuficiența hipofizară a adultului este consecința deficitului sau absenței mixturii hormonale adenohipofizare și se poate prezenta sub următoarele forme:

- insuficiența globală: afectarea tuturor tropilor antehipofizari;
- insuficiențe hipofizare selective sau parțiale: afectarea unuia sau mai multor tropi hipofizari, alte linii secretorii rămânând intacte (de exemplu, insuficiența de gonadotropi, de TSH, de ACTH etc.).

În aceste forme, deficitul hormonal poate fi total (acrinie) sau parțial (hipocrinie).

Etiopatogenie

Insuficiențele hipofizare ale adultului pot fi:

a) primar hipofizare:

- tumori hipofizare nesecretante (adenom cromofob);
- infarct hipofizar;
- embolii septice, traumatisme craniene, diabet zaharat, consecințe iatrogene;
- șa turcească goală;
- tumori parasellare;
- metastaze (neoplasme de sân, plămân);
- anevrism de carotidă internă, tromboză de sinus cavernos;
- apoplexie pituitară;
- hemocromatoză, hipofizită limfocitară;

- genetice;

- idiopatice.

b) secundar hipofizare:

- distrucții ale tije hipofizare (traumatice sau compresive);
- disfuncții hipotalamice cu deficit unic sau multiplu ale secreției de liberine de origine:
- genetică;
- iatrogenă (tratament chirurgical, radioterapie);
- tumori primare sau secundare;
- boli inflamatorii sau infiltrative;
- medicamentoasă (vincristină, vinblastină);
- boli infecțioase (SIDA);
- idiopatice;
- psihoneuroendocrine (anorexia nervoasă, amenoree de stres).

Fiziopatologie

Clinica insuficienței hipofizare a adultului exprimă efectele somatice și metabolice ale insuficienței glandelor endocrine afectate de deficitul tropic, la care se adaugă efectele cauzei care a produs insuficiența hipofizară.

1. Insuficiența hipofizară globală a adultului (panhipopituitarismul adultului) se caracterizează prin însumarea insuficienței somatotrope, tiroidiene, corticosuprenale și

gonadice, cu predominanța simptomatică a glandei cel mai puternic afectate.

Clinica distinge două forme ale panhipopituitarismului adultului: forma cașectică (sindromul Simmonds) și forma fără deperdiție proteică (sindromul Sheehan).

2. Insuficiențele hipofizare selective:

- deficiența hormonului somatotrop nu are expresie semiologică somatică, dar duce la dereglarea homeostaziei glicemice;
- deficiența hormonului tireotrop determină insuficiența tiroidiană centrală, secundară;
- deficiența hormonului adenocorticotrop induce manifestări de insuficiență cortizolică și deficit de sexualizare (dispariția pilozității axilo-pubiene);
- deficitul hormonilor gonadotropi (FSH, LH) determină manifestări de insuficiență gonadică;
- deficitul hormonului melanotrop duce la depigmentarea tegumentelor și mucoaselor.

Forma cașectică (sindromul Simmonds)

Forma cașectică, cunoscută și sub denumirea de sindromul Simmonds (a fost descrisă de acesta în 1914), se caracterizează în principal prin slăbire ce evoluează rapid spre cașexie.

Semiologie clinică

Habitusul

În forma constituită, bolnavul are aspectul unei intense decrepitudini: slab, justificând expresia „piele și os“, sfârșit de puteri, cu părul rarit, dinții căzuți, cu piele cenușie și pergamentoasă. Comparația cu o mumie este sugestivă (fig. 103 A, B).

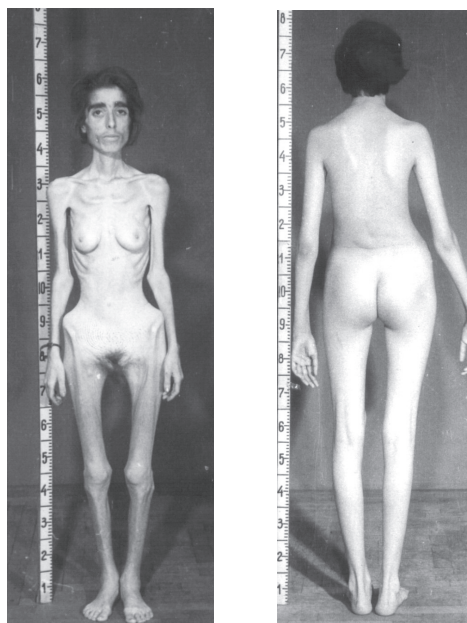


Fig. 103. A, B Sindrom Simmonds.

Pierderea în greutate

Pierderea în greutate, simptomul dominant, este rapidă și masivă – 500 g până la 1 kg pe săptămână, uneori 3 până la 5 kg. Ea se face atât prin topirea masei adipoase, cât și a celei proteice.

Depozitele de grăsime dispar progresiv: se pierde grăsimea subtegumentară, din interstițiile dintre organe, din organe, din epiplon, din jurul organelor (perineală, periepididimară, retrobulbară etc.).

Totodată se topesc și proteinele din masa musculară scheletică și netedă, din structura viscerelor, aponevroze, ligamente de susținere, os etc.

Consecința deperdiției proteice este scăderea volumului mușchilor și viscerelor, visceroptoza, rarefierea substanței osoase etc.

Tegumentele

Tegumentele devin în final uscate (atrofia glandelor sudoripare și sebacee), subțiri (deperdiție proteică), evidențiind vascularizația

superficială, pergamentoase, zbârcite și atârând în falduri rigide, prin afectarea țesutului elastic și deshidratate.

Uneori, în formele cu predominanța hipotirodiei, tegumentele prezintă descuamație furfuracee sau scuamoasă, mai ales la coate, genunchi, creasta iliacă, și adesea escare.

Culoarea tegumentelor se modifică în raport cu predominanța glandelor afectate sau a tulburărilor metabolice: palide sau palid-ceroase – în formele dominate de anemie –, galben-carotenice în cele dominate de hipotirodie –, alb-palide (depigmentate) – în formele dominate de insuficiența corticosuprarenală –, brun-albastre – în stadiul cașectic.

Părul

Părul capului este lipsit de luciu, uscat, rărit, subțire, uneori cu alopecie în luminișuri sau difuză.

Sprâncenele sunt rare, adesea căzute în jumătatea lor externă.

Pilozitatea corporală este săracă și debilă.

Pilozitatea sexuală, axilară și pubiană este rărită până la dispariție.

Unghiile

Unghiile sunt subțiri, fragile, striate, fără luciu, uneori cu leziuni de micoză sau inflamație a patului unghial.

Modificările de ansamblu devin și mai evidente dacă sunt apreciate pe segmente.

Faciesul

Prin deperdiția adipoasă și musculară, depresiunile temporale apar adâncite, obrații – prin dispariția bulei Bichat – se înfundă în spațiul dintre maxilare, buzele sunt subțiri și întinse pe arcadele dentare.

Ochii, adânciți în orbite, lipsiți de luciu, cu sclerotică portelanie, par stinși.

Nasul – subțire, ascuțit, cu nările pensate.

Pielea feței – subțire și întinsă pe oase – dă faciesului aspect descărnăt, scheletic.

Urechile – palide, subțiri, străvezii.

Cavitatea buco-dentară – mucoasa este palidă, subțire lipsită de luciu, gingiile retrac-tate, iar limba uscată, încărcată cu detritus. Dinții sunt mobili, erodați, murdari, cariați, adesea căzuți. Gura este uscată, cu halenă fetidă.

Gâtul

Gâtul, subțire, pare alungit. Sternoclei-domastoidienii sunt reliefați, subțiri, ca niște coarde care ancorează capul.

Toracele

Toracele este îngust, turtit, cu sternul înfundat cu claviculele ieșite și *scapulae allatae*. Lipsa musculaturii toracice întinde tegumen-tele direct pe oase, adâncește spațiile inter-costale și reliefează grilajul costal.

Coloana vertebrală este cifotică, uneori și scoliotică, cu contururile vertebrelor evidente, mai ales ale apofizelor spinoase, care par să străpungă tegumentele.

Abdomenul

Abdomenul, puternic excavat, pare lipit de coloana vertebrală. Mușchii abdominali, reduși la o lamă subțire, sunt flasci și adesea cu dehiscente herniale.

Tegumentele abdominale sunt rigide, pergamentoase.

Bazinul

Bazinul – oasele bazinului și în special crestele iliace, pubisul și sacrul sunt proeminente, gropile iliace adâncite, calozitățile fesiere dispărute, cu tegumentele atârând în falduri.

Membrele

Membrele subțiri, descărnate, cu crestele, apofizele și articulațiile reliefate, par dispor-ționate față de grosimea membrilor.

Viscerele

Viscerele – reduse de volum – realizează o microsplanhie generalizată (microcardie, gas-tromicrie, hepatomicrie, microsplanhie etc.).

Cordul poate scădea în greutate sub 250 g, un adevărat „cord în picătură“.

Sunt frecvente ptozele renale și intestinale.

Organele genitale externe

Organele genitale externe sunt hipoplazice prin involuție.

La femeie: vulva este depigmentată cu labiile micșorate și netede (lipsite de faldurație); vaginul cu mucoasa palidă, subțire uscată și îngust, stricturat în treimea superioară. Uterul este mic, involuat.

La bărbat: penis și scrot reduse ca volum, depigmentate, testicule subinvoluate, reflex cremasterian leneș sau absent, structurile erectile hipotone.

Caracterele sexuale secundare deficitare

La femeie, în 49-54% dintre cazuri, sânii sunt hipotrofici sau atrofici prin pierderea țesutului specific, dar mai ales a celui adipos. Areolele și mameloanele sunt mici și depigmentate, iar pilozitatea pubo-axilară rară, uneori redusă la câteva fire, altelei dispărută.

La bărbat, se observă același aspect al pilozității pubo-axilare și, în plus, rărirea până la glabritate a pilozității specific masculine (facială, pectorală, linia albă etc.) (fig. 104).

Semne funcționale

Astenie somato-psihică progresivă, rapidă, intensă, până la adinamie. Forța musculară este scăzută până la impotență musculară.

Frilozitate permanentă. Sensibilitate excesivă la frig.

Lipotimii relativ frecvente survenite *à jeun* sau după eforturi minime.

Tulburări digestive: foamea și apetitul sunt diminuate până la anorexie.

Tulburări dispeptice variate: plenitudine, balonări, eructații, flatulență, jenă sau chiar dureri epigastrice, grețuri și uneori vărsături.



Fig. 104. Insuficiență hipofizară (prin adenom cromofob) cu absența pilozității faciale.

Habitual constipație, dar și perioade cu scaune frecvente. Uneori colici abdominale.

Tulburări cardiovasculare – sindrom hipokinetic: bradicardie sinusală cu ritm de 50-60 bătăi/minut, hipotensiune arterială cu valori sistolice între 80 și 100 mmHg, hipotensiune ortostatică, debit scăzut, viteză de circulație redusă.

Tulburările cardiovasculare au drept rezultat: puls mic, moale, depresibil, filiform, cianoza buzelor și a extremităților, amețeli, fosfene, acufene, colabarea venelor periferice etc.

Termoreglarea este deficitară, ceea ce determină scăderea temperaturii axilare la 35,5°-36° și adaptarea proastă la temperaturi joase, frilozitate, în evoluția sa putând ajunge până la comă hipotermică.

Homeostazia glicemică este deficitară; apar fenomene ca: foame dureroasă, dureri epigastrice, nervozitate, transpirații reci, tulburări de vedere evidențiind hipoglicemia, coma hipoglicemică fiind accidentul acut cel mai frecvent și mai sever.

Secreția glandelor exocrine este scăzută, determinând fenomene caracteristice: pentru glandele sudoripare – lipsa transpirației și tegument uscat –, pentru glandele sebacee – lipsa de luciu a părului –, pentru glandele lacrimale – hipolacrimație –, pentru glandele salivare – hiposialie și gură uscată; pentru suc gastric – hipo- și aclorhidrie.

Secreția lactată – în cazul hipohipofiziilor postpartum – nu apare sau, dacă se instalează, este săracă și se suspendă precoce.

Tulburările gonadale și ale dinamicii sexuale: la femeie – tulburări ale ciclului menstrual sub formă de dereglări de tipul bradimenoreei, spaniomenoreei și apoi al amenoreei sau amenoree survenită brusc sau postpartum. Inapetența sexuală și frigiditatea sunt frecvente; la bărbat – tulburări de spermatogeneză (oligo- sau azoospermie) și de dinamică; lipsa apetitului sexual, erecții incomplete, anerecții etc.

Cefaleea este constantă, dar cu manifestări și semnificații diferite. În insuficiențele hipofizare determinate de tumori hipofizare, cefaleea are manifestări caracteristice ca localizare, intensitate, ritm de producere etc. (vezi *Sindromul tumoral hipofizar*).

În formele netumorale, cefaleea este determinată de tulburările generale: anemie, hipotensiune arterială, bradicardie etc. și are caracterele unei cefalei banale, care cedează la antialgice obișnuite.

Crizele migrenoase sunt, de asemenea, posibile.

Forma fără pierdere ponderală (sindromul Sheehan, panhipopituitarismul post-partum sau postabortum)

A fost descris în 1939 ca necroză hipofizară post-partum.

Majoritatea simptomelor sunt asemănătoare formei precedente, de care însă se deosebește prin:

- absența modificărilor ponderale; bolnavul se menține la valorile ponderale anterioare îmbolnăvirii sau înregistrează pierderi în greutate moderate și lente; nici paniculul adipos, nici masa proteică nu suferă modificări importante (fig. 105);

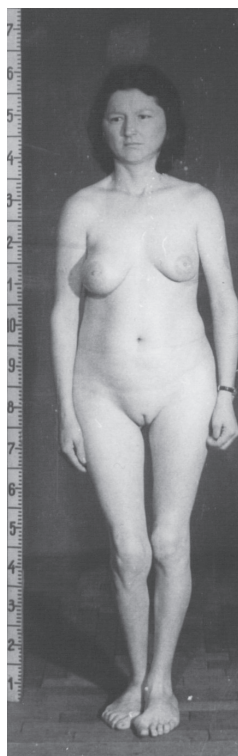


Fig. 105. Sindromul Sheehan: aspect constituțional.

- absența hipotrofiilor viscerale, datorită menținerii structurii lor proteice și adipoase;
- tegumentele, deși modificate, nu prezintă manifestări de alterare profundă a troficității. Ele sunt reci, aspre, uneori infiltrate, palid-ceroase, carotenice sau depigmentate, furfuracee, dar niciodată pergamentoase, deshidratate etc.

Ținând seama de frecvența mare a acestor forme la femei, după nașteri laborioase urmate de hemoragii, redăm ca importante și precoce următoarele semne:

- nu apare lactația (agalactie);
- nu mai crește părul pubian ras cu ocazia nașterii (fig. 105);
- dispare părul axilar (fig. 106);
- menstrua nu mai revine după perioada fiziologică de amenoree;
- glanda mamară se diminuează în volum, devine flască, cu areolele depigmentate (fig. 106);
- amenoreea instalată nu este însoțită de fenomene neurovegetative.

Anamneza corectă este foarte importantă în depistarea acestei afecțiuni într-un stadiu precoce, impunându-se astfel un tratament adecvat.



Fig. 106. Sindromul Sheehan: absența pilozității axiale, hipotrofia glandelor mamare, decolorare areolară.

Insuficiențele hipofizare selective

Deficitul hormonului somatotrop (STH)

La adult, deficiența selectivă de STH nu are expresie semiologică somatică. Manifestările sale semiologice nu apar decât în contextul asocierilor cu deficitul hormonal tireotrop și/sau corticotrop și semnifică hipoanabolismul proteic și lipidic.

În schimb, deficiența selectivă sau în asociere a hormonului somatotrop se manifestă pregnant în dereglarea homeostaziei glicemice.

Deficitul hormonului tireotrop (TSH)

La adult, deficitul selectiv de TSH determină „insuficiența tiroidiană centrală”, secundară, trofoprivă caracterizată prin: absența gușii, absența edemelor pretibiale, fenomenele obișnuite ale insuficienței tiroidiene (vezi *Hipotiroidia*).

Deficitul hormonului adrenocorticotrop (ACTH)

Deficitul selectiv de ACTH determină semnele caracteristice deficienței cortizolice: astenie, vărsături, hipotensiune, hipoglicemie și ale deficienței de hormoni sexoizi corticosuprarenali – semne ale hipoanabolismului proteic și ale deficitului de sexualizare (dispariția pilozității axilare și pubiene).

Deficitul hormonilor gonadotropi (FSH și LH)

La adult, deficitul de FSH și LH suspendă total sau parțial (în raport cu intensitatea deficienței) funcția gonadelor, având drept rezultat: la femeie – dereglări ale ciclului menstrual, în final cu amenoree și sterilitate; la bărbat – tulburări de spermatogeneză, iar la ambele sexe – involuția caracterelor sexuale

secundare, a organelor genitale externe și tulburări ale dinamicii sexuale.

Deficitul hormonului melanotrop (MSH)

Deficitul de MSH determină decolorarea tegumentelor, mucoaselor, areolelor și mameloanelor (la care participă și absența estrogenilor), a liniei albe, organelor genitale externe, depigmentarea cicatricelor și în general a tuturor elementelor pigmentate.

Totodată, scade rezistența la iradierile corpusculare, favorizând apariția rapidă a radiodermitelor.

Indiferent de expunerea la soare, nu apare pigmentarea tegumentelor.

Semiologia de laborator

Investigațiile care evidențiază deficitul glandular periferic și cauza sa hipofizară

Examele ce evidențiază:

1. Insuficiența gonadică

– dozarea 17-cetosteroizilor urinari, a testosteronului glicuronid (TG) și plasmatic (TP) (la bărbat), a estrogenilor urinari (EU) și plasmatici (EP) (la femeie) evidențiază valori scăzute;

– dozarea gonadotropilor urinari și plasmatici dă valori foarte mici ce incriminează leziunea hipofizară;

– proba de stimulare cu gonadotrofine; cresc valorile bazale ale 17-CS, TG, TP, EU, EP, ce confirmă leziunea centrală hipofizară.

2. Insuficiența corticosuprarenală

– dozarea 17-cetosteroizilor în urina din 24 ore evidențiază cifre mult inferioare normalului;

– cortizolul plasmatic (CP) este sub 10 μg/100 ml, dozarea făcută dimineața la ora 7; de asemenea semnalăm prăbușirea valorilor de ACTH;

– proba de stimulare cu ACTH sau produși similari (Synacthen sau Cortrosyn) cu dozarea 17-CS, 17-OH, cortizolului, dublează sau triplează valorile bazale, deci testul este pozitiv pentru leziunea secundară corticosuprarenală.

În formele cu evoluție prelungită, netratate, răspunsul poate fi fals-negativ datorită absenței efectului trofic asupra glandei-țintă.

Testul la Metopiron cu dozarea, înainte și după, a 17-OH este negativ, evidențiind absența rezervelor de ACTH endogen.

Funcția mineralocorticoidă fiind sub control parțial, minim hipofizar, este puțin influențată. Așa se explică și raritatea insuficienței suprarenale acute în evoluția insuficienței hipofizare.

3. Insuficiența tiroidiană

– reflexograma ahiliană – valori peste 320 ms;
– metabolismul bazal – valori semnificativ scăzute;

– dozarea T₃ (triiodotironina), T₄ (tiroxina), PBI (iodul legat de proteine), TSH-ului evidențiază cifre scăzute;

– radioiodocaptarea (la 2 și 24 ore) – scăzută.

Testul Querido – de stimulare cu TSH – duce la creșterea valorii bazale (a hormonilor tiroidieni circulanți), făcând diagnosticul diferențial între leziunea primitivă și cea centrală, în favoarea acesteia.

4. Insuficiența hipofizară

Dozarea directă a hormonilor hipofizari – STH, TSH, ACTH, FSH, LH (prin metoda RIA sau ELISA) – evidențiază deficitul lor, direct proporțional cu gradul leziunii.

Investigații care fac distincția între originea hipotalamică sau hipofizară a leziunii.

1. Testul de stimulare la TRH

Răspunsul pozitiv la testul de stimulare la TRH (cu dozarea hormonilor tiroidieni circulanți) denotă originea hipotalamică.

2. Testul de stimulare la LH-RH

Testul de stimulare la LH-RH este pozitiv în leziunea hipotalamică – crescând hormonii sexoizi plasmatici sau metabolismii lor urinari, consecință a creșterii gonadotropilor endogeni.

3. Testul la lisin-vasopresină sau CRH

Testul la lisin-vasopresină stimulează ACTH, cu creșterea cortizolemiei când hipofiza este respectată.

Examine indirecte

Glicemia

Glicemia – cifre sub valorile bazale, cu tendință la scădere până la crize sau come hipoglicemice ce denotă insuficiență, în principal de STH, cortizol, hormoni tiroidieni. Menționăm, de asemenea, sinteza deficitară de catecolamine.

Colesterolul – lipemia – trigliceridele

Colesterolul – lipemia – trigliceridele sunt crescute, uneori chiar sever, consecință a insuficienței de hormoni tiroidieni.

Ionograma sanguină și urinară

Ionograma sanguină și urinară (în special Na, Cl, K) prezintă valori moderat modificate, și anume:

- Na, Cl – scăzute în sânge, crescute în urină;
- K crescut în sânge, scăzut în urină.

Hemograma

Hemograma evidențiază anemie marcată, cu valori ale hemoglobinei de cca 8 g% și cu număr de hematii sub 3 milioane/mm³.

Radiografia craniană de profil

Radiografia craniană de profil (*sella turcica*) este necesară în formele care au drept cauză tumoarea hipofizară.

Valoarea diagnostică a semnelor de hipohipofizie în funcție de frecvența lor

Cu frecvență între 70% și 100%:

- hipotensiunea arterială;
- sterilitatea;

- astenia;
- amenoreea;
- depilarea.

Cu frecvență între 40% și 70%:

- pierderea în greutate;
- tulburările psihice;
- paloarea;
- fenomene hipoglicemice;
- tulburări gastrointestinale;
- scăderea libidoului;
- tegumente uscate, fine.

Cu frecvență sub 30%:

- bradicardie;
- frilozitate.

Tratament

Pornind de la posibilul sediu al leziunii în hipopituitarism – hipotalamic sau hipofizar – terapia se poate adresa teoretic acestor niveluri; deci se pot folosi fie liberinele hipotalamice, în formele cu integritate hipofizară, fie tropii în formele cu afectare hipofizară.

Dar folosirea liberinelor și a tropilor hipofizari este discutabilă, deoarece:

- nu au fost în totalitate sintetizați, iar hormonii de origine umană în formă pură se obțin cu mare dificultate;
- induc în timp apariția de autoanticorpi ce motivează descreșterea progresivă a efectelor lor; hormonii hipofizari au fie specificitate de specie (STH), fie specificitate imunologică (STH, fragmentul 25-33 al ACTH-ului, subunitatea β a TSH-ului etc.);
- calea de administrare parenterală este greu acceptată de către bolnav, iar cea digestivă este inoperantă, date fiind distrugerea și inactivarea hormonilor proteici;
- timpul de înjumătățire la majoritatea acestor hormoni fiind foarte scăzut,

sunt necesare administrări repetate la intervale de timp mici;

- investiția materială pentru producerea și procurarea lor este excesivă, ceea ce îi face neeconomicoși;
- singurul neurohormon hipofizotrop cu folosință oarecum curentă în terapie este LHRH-ul (vezi inductori ai ovulației, criptorhidie, pubertatea întârziată etc.).

Argumentând pe scurt impracticabilitatea acestei terapii devine evidentă utilitatea tratamentului substitutiv al tuturor glandelor hipofizo-dependente antrenate în procesul patologic, deoarece asigură:

- suplerea controlată a deficiențelor hormonale;
- manevrarea cu ușurință a dozelor în funcție de necesarul organismului la un moment dat (condiții bazale sau stres);
- economicitatea actului medical.

Din multitudinea cauzelor care pot induce hipopituitarismul, cele mai frecvente sunt cele tumorale, cele iatrogene (hipofizectomie pentru tumori hipofizare), dar mai ales cele post-partum – sindromul Sheehan –, cel pe care îl vom lua ca model terapeutic.

Tratamentul insuficienței hipofizare post-partum – sindromul Sheehan

Tratamentul profilactic

Tratamentul profilactic se realizează prin:

- asistența competentă a femeii de-a lungul întregii perioade de gestație;
- depistarea din timp a eventualei *placenta praevia* (cel mai simplu prin metode ecografice);
- prevenirea hemoragiilor mari intra-partum prin asigurarea unei asistențe specializate a travaliului;
- combaterea promptă și eficientă a colapsului eventual intervenit cu ocazia

expulziei fătului, prin transfuzii și/sau perfuzii;

- prevenirea și tratarea imediată a coagulării intravasculare diseminate.

Tratamentul curativ

Tratamentul curativ urmărește:

- realizarea substituției hormonale, a deficitelor induse de procesul morbid;
- elasticitatea dozelor, în funcție de necesități;
- menținerea pe cât posibil a statutului social al individului.

Tratamentul substitutiv parcurge secvențe obligatorii; se începe cu substituția hormonilor corticosuprarenali până la un echilibru cvasistabil, apoi se asociază cu substituția hormonilor tiroidieni, până la realizarea unui confort morfofuncțional al individului, și în final se completează cu substituția hormonilor gonadici – ovarieni – pentru menținerea în limite normale a caracterelor sexuale secundare dobândite în etapa sexualizării hormonale.

Tratamentul substitutiv necesită o cooperare avizată din partea bolnavului, cunoașterea exactă a tratamentului, a scopului său, a posibilelor accidente sau complicații și a modului de a le combate.

Tratamentul substitutiv echilibrează funcțiile organismului dependente direct de un anumit hormon sau cele cumulate, dependente de interacțiunea tuturor hormonilor administrați – de exemplu, combaterea hipoglicemiei.

Substituția hormonală a uneia sau alteia dintre glande este descrisă pe larg în capitolele ce tratează insuficiențele primare: tiroidiană, corticosuprarenală și gonadică.

a. Substituția corticosuprarenală

Substituția începe și se bazează pe administrarea de glucocorticoizi în doze echivalente

a 30-40 mg de cortizol (hidrocortizon), normalul asigurat economiei organismului de cortexul adrenal.

Suplerea glucocorticoidă necesită doze destul de constante, în funcție de greutatea corporală, dar variabile în funcție de unii parametri morfologici sau funcționali:

- ritmul de administrare va respecta variația zilnică fiziologică a secreției de cortizol – ritmul circadian –, și anume două treimi din doză – diurn – și o treime – nocturn;
- dozele cresc sensibil la bolnavele cu tip constituțional longilin, cu activitate intensă, în timp ce la bolnavele în vârstă sau eventual cu hipertensiune arterială dozele pot fi mult diminuate;
- unele medicamente cresc metabolismul glucocorticoizilor impunând doze sporite, cum ar fi fenobarbitalul și difenilhidantoinele;
- în cazul asocierii cu boli ce induc alterare hepatică, prin diminuarea metabolismului, dozele corticoizilor vor fi scăzute.

Substituția glucocorticoidă recurge la terapia cu cortizon – 25-50 mg/zi – sau hidrocortizon – 20-40 mg/zi – sau la derivații lor sintetici obținuți prin hidroxilări, dehidrogenări, fluorurări, metilări etc.; dintre aceștia enumerăm:

Prednison – dehidrocortizon – produs foarte activ, cel mai utilizat, în doze de 7,5-10 mg/zi divizat în două prize;

Superprednol – metil-fluoro-hidrocortizon – 0,5-1 mg/zi;

Diprophos – betametasonă – cu efect imediat, dar și prelungit în timp, fiole de 1 mg la 7-14 zile;

Triamcinolon – 4 mg/zi etc.

Medicamentul de substituție se alege în funcție de accesibilitate, starea bolnavului și efectul urmărit; se ține seama de:

- echivalența dozelor – 20 mg cortizol echivalează cu: 25 mg cortizon, 5 mg prednison, 5 mg supercortizol, 4 mg triamcinolon, 0,75-1 mg superprednol;
- capacitatea de retenție sodică, luând ca reper cortisolul și cortizonul; prednisonul are capacitate de două ori mai mică, iar triamcinolonul, diprophosul, superprednolul sunt practic fără efect asupra retenției de sodiu.

Reperul imediat clinic ce evidențiază corectitudinea terapiei cu glucocorticoizi este reducerea asteniei psihofizice și a apetitului.

Glucocorticoizilor, mai ales în cazul celor care nu dau retenție sodică, la bolnavul care prezintă și hipotensiune arterială (mai rar sugestivă în insuficiența adrenală secundară), li se poate asocia terapia cu mineralocorticoizi:

Mincortid (desoxicorticosteron acetat) 5-10 mg i.m. la 5-7 zile;

Astonin sau Florinef (fluorocortizon) 0,05-0,1 mg *per os*, zilnic.

Eficiența tratamentului se apreciază prin normalizarea tensiunii arteriale ortostatice și a electroliților plasmatici. În caz de hipertensiune, creștere ponderată cu 0,5 kg/zi, apariție a edemelor, hipokaliemie, se reduce doza sau se distanțează prizele până la anularea fenomenului de supradozaj.

Intermitent se poate indica tratament cu corticotrop sintetic – *Cortrosyn sau Synacten* – 1 mg i.m. – lunar, scopul fiind acela de a împiedica atrofia adrenală și aportul endogen hormonal global.

Terapia cu glucocorticoizi va fi completată cu:

- hormoni androgeni – testosteron sau derivații lui metilați, cu dublu rol, anabolizant în primul rând, în special în formele cu pierdere în greutate, și de menținere a libidoului mult diminuat în hipopituitarism (25-50 mg testosteron la 6-8 zile resuscită activitatea sexuală și nu prezintă pericol de virilizare);
- vitamine, în special vitamina C, cu rol de potențare a efectului glucocorticoizilor;
- soluții acide HCl pentru combaterea hipo- sau anacidității, cu efect asupra apetitului și a tulburărilor digestive.

Dozele terapeutice ale glucocorticoizilor variază în funcție de stres, de aceea bolnavii trebuie astfel educați încât să recunoască simptomele de decompensare ale maladiei, să raporteze medicului orice schimbare, să poarte asupra lor mențiunea glucodependenței și eventual minimul de medicament necesar prevenirii accidentului acut.

Pentru tratarea stresurilor minore, infecțiilor respiratorii acute, stărilor febrile, deranjamentelor gastrointestinale, extracției dentare, doza de glucocorticoizi va fi dublată sau triplată până ce va fi îndepărtat factorul supraadăugat. Aceasta durează în puține cazuri mai mult de 4-5 zile.

Dacă starea generală continuă să se agraveze, dacă apar vărsăturile ce împiedică administrarea dozelor *per os*, dacă este necesară intervenția chirurgicală sau apare infarct de miocard etc., se vor folosi calea parenterală și doze crescute până la 300 mg de hidrocortizon zilnic – de 10 ori doza normală – (răspunsul corticosuprarenalei normale la stres).

Dacă stresul este previzibil, se recomandă începerea terapiei glucocorticoide cu o zi

înainte sau cel puțin cu câteva ore în avans (deoarece aceste droguri nu acționează imediat după administrare) și se continuă până la restabilirea pacientului, după care dozele se scad treptat, până se ajunge la dozele substitutive de întreținere.

Pe durata bolii – deci toată viața – substituția cu hormoni corticoizi trebuie susținută doar de date obiective, excluzând subiectivismul bolnavilor, pentru a evita fenomenele de supradoză ce duc la hipercatabolism proteic, la creșterea eliminării urinare a potasiului, calciului și fosforului, cu descreșterea excreției sodiului, scăderea toleranței la glucoză, supresia imunității celulare cu creșterea masivă a riscului de infecții etc.

Regimul alimentar necesită un aport crescut de glucoză, bolnavii fiind dependenți de glucoza de aport, proteine și regim hipersodat (pacienții având o preferință pentru alimentele sărate), cu evitarea produselor cu potențial toxic, dublat de un regim de viață de cruțare.

Repetăm că tratamentul cortizolic este necesar pentru a evita precipitarea unei crize de insuficiență adrenală acută.

b. Substituția tiroidiană

Echilibrarea adrenală stabilă permite substituția tiroidiană.

O singură doză zilnică de Levotiroxină asigură o concentrație normală, uniformă a hormonilor tiroidieni. Doza se situează la 1,5-2 μg/kilocorp/zi, ceea ce totalizează aproximativ 0,075-0,20 mg/zi. Dozele se ajustează în funcție de starea cordului, de prezența sau nu a tulburărilor circulatorii coronariene și de semnele de suferință a miocardului. În aceste cazuri dozele substitutive de Levotiroxină sunt situate la 0,025 mg/zi și se cresc treptat cu 25 μg la 4-6 săptămâni, asociat cu coronarodilatatoare.

Se pot utiliza și alte preparate tiroidiene, ca: amestecuri în proporție fiziologică T3-T4 sau pulbere de tiroidă, respectând corespunzător dozelor cu cele de Levotiroxină.

c. Substituția ovariană

Substituția ovariană urmărește o serie de obiective:

- menținerea caracterelor sexuale secundare: ale sânilor, ale lubrefierii vulvo-vaginale, eventual ale sângerării uterine ciclice, ale troficității tractului etc.;
- prevenirea osteoporozei și aterosclerozei;
- abolirea simptomelor vasomotorie caracteristice carenței estrogenice.

Durata substituției ovariene este limitată de vârsta medie a ginopauzei (45-50 de ani).

Tratamentul constă în combinații estrogen-progesteronice secvențiale, în doze suficiente pentru a reface troficitatea tractului uterovaginal și capabile în timp de a realiza sângerarea menstruală.

Se vor folosi de exemplu:

Etinilestradiol 0,02 până la 0,05 mg/zi sau estrogeni conjugați 0,3 până la 1,25 mg/zi, timp de 21 de zile, la care se adaugă *Medroxi-progesteron* 10 mg, 7 zile, din a 15-a până în a 21-a zi de administrare a estrogenilor. Se face o pauză de 7-10 zile, după care se reia tratamentul. În caz de apariție a ciclului menstrual, tratamentul se reia din a 5-a zi a sângerării.

Variația dozelor de estrogeni și progesteron va fi în funcție de răspunsul organismului. Tipul de produse este foarte diversificat, în administrări singulare sau combinate.

La femeile tinere la care în urma tratamentului substitutiv estrogen-progesteronic se realizează o troficitate normală a tractului genital, teoretic capabil a realiza nidarea, se poate încerca terapia cu inductori ai ovulației, gonadotropi umani, FSH și LH, pentru a face posibilă sarcina. Rezultatele pozitive ale acestei terapii sunt benefice și asupra sexualizării, deoarece ameliorează caracterele sexuale secundare, duc la dezvoltarea glandelor mamare, reapariția libidoului, normalizarea troficității tegumentelor, prevenirea sau reabilitarea osoasă, stenicizarea psihică etc.

Sarcina este posibilă după inducerea ovulației astfel:

- se administrează FSH (*Puregon*) sau HMG (*Humegon*) flacoane de 75 U.I., i.m., câte 75 U.I. zilnic timp de 10 zile sub supraveghere ecografică ovariană în dinamică (de preferință cu sondă transvaginală), deoarece efectul foli-culogenetic este exponențial, urmărindu-se dezvoltarea foliculului matur de Graaf; această stimulare ovariană poate surveni după o supresie a celulelor gonadotrope cu ajutorul superagoniștilor LHRH, cum ar fi *Busserelin*, *Decapeptyl* (aceștia îndepărtând riscul unei supraovulații);
- următoarea etapă o reprezintă administrarea de HCG (*Pregnyl*) flacoane de 500, 1000 și 5000 U.I., i.m., într-o priză unică de 10.000 U.I.

SINDROMUL DE ȘA TURCEASCĂ GOALĂ

Sindromul de șa turcească goală reprezintă o entitate radiologică ce se caracterizează printr-o șa turcească mărită de volum, dar care pe tomografia computerizată are o densitate scăzută, asemănătoare lichidului cefalorahidian (fig. 107). Se descriu o formă primară și una secundară.

Forma primară este destul de frecventă și se datorează unui defect congenital în formarea diafragmei șeii turcești, ceea ce face ca orificiul diafragmatic selar să fie larg (peste 5 mm) și să permită ca prin el să hernieze lichid

cefalorahidian în interiorul fosei pituitare. Punga cu LCR va eroda pereții șeii, măbind dimensiunile acesteia, și va turti glanda hipofiză pe peretele posterior al șeii.

Forma secundară apare de obicei iatrogen, fiind consecința distrugerii unei tumori hipofizare prin tratament chirurgical, chimioterapic sau radioterapic.

Deși în majoritatea cazurilor pacienții sunt asimptomatici, în sindromul *empty sella* pot apărea disfuncții hipotalamo-hipofizare variate, exprimate clinic prin amenoree,

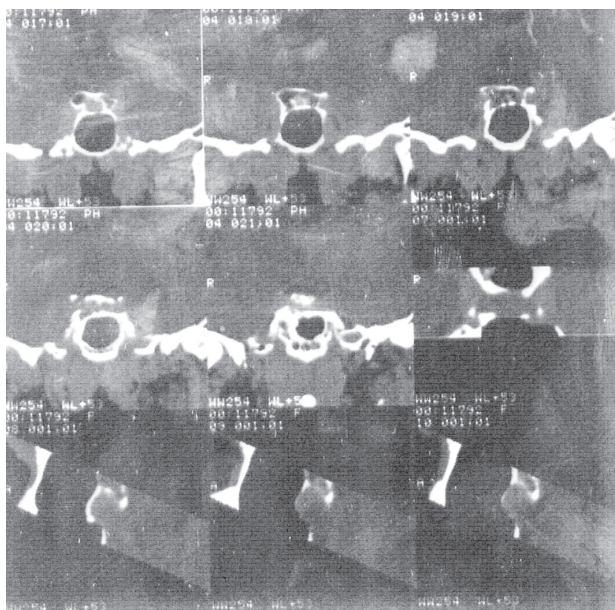


Fig. 107. Aspect CT de empty sella.

galactoree (cu nivele crescute de prolactină), hipogonadism sau pubertate precoce, obezitate, HTA și fenomene de pseudotumor cerebri (dacă e asociată și hidrocefalia).

Paraclinic, se pot constata rareori insuficiențe uni- sau pluritrope ale hormonilor adenohipofizari cu hiperprolactinemie; radiografia de șa turcească evidențiază lărgirea simetrică șei turcești (balonizare), uneori dublu contur, demineralizarea lamei patulaterale, eroziunea proceselor clinoide, modificări radiologice ce sugerează dezvoltarea unei tumori intraselare.

Diagnosticul de certitudine este pus de tomografia computerizată folosind substanță

de contrast sau de rezonanță magnetică nucleară.

Complicația cea mai gravă este fistula nazo-sfenoidală cu rinorahie; uneori poate apărea un reces chiasmatic prolabat intraselar.

Terapia nu este necesară de regulă, dar pacientul trebuie supravegheat periodic și tratat în cazul apariției unor semne de insuficiență hipofizară.

Trebuie evitate greșelile de diagnostic (confundarea cu un adenom hipofizar) și tratament (operații sau iradieri eronate), situație frecventă în vremea când radiografia selară reprezenta elementul diagnostic principal.

HIPOFIZITA LIMFOCITARĂ

Hipofizita limfocitară – entitate descrisă pentru prima oară în 1962 – este o afecțiune hipofizară extrem de rară, definită de o infiltrare limfocitară a glandei, asociată cu hipopituitarism complet sau parțial; boala apare numai la femei, frecvent în timpul trimestrului II sau III de sarcină sau în perioada post-partum, și se însoțește de o rată a mortalității materne de aproximativ 50%, datorată insuficienței suprarenale secundare nediagnosticate, de unde necesitatea luării în discuție a acestui diagnostic la o gravidă sau o femeie în post-partum care prezintă simptome ca: cefalee, tulburări vizuale și astenie.

Hipofizita limfocitară se manifestă clinic prin semne de insuficiență hipofizară asociate unui sindrom tumoral hipofizar. Deficitele hipofizare includ secreția de ACTH, TSH, LH, FSH și ADH singulare sau în combinație; în jumătate din cazuri poate apărea o creștere a concentrației prolactinei serice. Cele mai frecvente simptome ale sindromului tumoral hipofizar sunt cefaleea și tulburările de câmp vizual.

Deși majoritatea pacienților prezintă distrucție ireversibilă a unei părți importante sau a întregii hipofize, necesitând tratament cronic de substituție toată viața, au fost descrise și cazuri de hipopituitarism tranzitor, sugerând că nu întotdeauna distrucția hipofizară este totală și, astfel, compensarea este posibilă.

Etiologia afecțiunii este necunoscută. Majoritatea studiilor au sugerat o cauză autoimună, susținută de prezența în serul bolnavelor a anticorpilor antihipofizari, precum și de asocierea cu alte endocrinopatii autoimune, precum tiroidita sau adrenalita. Frecvența asociere cu graviditatea a fost explicată prin expunerea crescută la antigenele hipofizare și prin modificările statusului imunologic din timpul sarcinii.

Diagnosticul trebuie suspectat la femei însărcinate sau aflate în post-partum cu trăsături clinice specifice, dar confirmarea o poate realiza doar examenul histopatologic. Principalele modificări morfologice sunt reprezentate de infiltrația difuză cu limfocite și plasmocite, arii de foliculi cu centri germinativi și distrucția celulelor pituitare normale. Colorația pentru imunoperoxidază este pozitivă pentru toate tipurile de celule hipofizare care rămân intacte. Examinarea la microscopul electronic demonstrează prezența interdigitațiilor caracteristice ale limfocitelor și celulelor hipofizare, fuziunea lizozomilor și granulelor secretorii, ca și creșterea mitocondriilor, indicând o transformare oncotică. Examenul microscopic permite și diagnosticul diferențial cu sarcoidoza, histiocitoza, sifilisul, tuberculoza, granulomul hipofizar și infarctul hemoragic post-partum.

CRANIOFARINGIOMUL

Craniofaringiomul este o tumoare dis-embrioplazică, cu originea în resturi ale pungii Rathke, formațiune din care se dezvoltă adenohipofiza. Craniofaringiomul poate apărea la orice vârstă, dar frecvența lui este crescută la copii, la care reprezintă 5-10% dintre tumorile intracraniene. Deși tumoarea este considerată a fi histologic benignă, atât poziția, localizarea, natura progresivă și tendința la interesarea țesuturilor adiacente, cât și efectele tratamentului, ca și rata sa crescută de recidivă, fac din craniofaringiom o tumoare cu evoluția malignă, prin considerabila mortalitate și morbiditate pe care le determină. În majoritatea cazurilor, craniofaringiomul este localizat supraselar, putând comprima hipotalamusul, pătrunde în ventriculul III și se extinde inferior și posterior de-a lungul lamei patulaterale și al clivusului, iar la 15% dintre cazuri tumoarea este situată intraselar.

Craniofaringiomul are ca punct de plecare celulele scuamoase ale ectodermului epiteliului bucal. În cazul celor cu localizare supraselară, celulele scuamoase de origine embrionară sunt situate între pars tuberalis și eminența mediană sau între pars tuberalis și tija infundibulară, iar de la acest nivel tumoarea se poate extinde în spațiul subarahnoidian la baza craniului și către hipotalamus și ventriculul al treilea sau inferior la nivelul diafragmei

selare și a parenchimului hipofizar. Dacă este localizată intraselar, tumoarea are celulele scuamoase de origine situate între lobul anterior și posterior al hipofizei și, prin creștere, comprimă parenchimul hipofizar și ulterior diafragma selară, chiasma nervilor optici, putând să expansioneze apoi în spațiul subarahnoidian la baza craniului.

Craniofaringiomul este o tumoare cu ritm lent de creștere. Ca structură este bine încapsulată, având atât componentă solidă, cât și chistică. Chisturile pot fi multiloculare, iar lichidul din chisturi este iritant dacă este eliberat în spațiul eubarahnoidian și poate antrena hidrocefalie, inițiind o reacție inflamatorie la nivelul vililor arahnoidieni. Reacții fibroase pot comprima zone epiteliale, formând mase vasculare compacte cu calcificări singulare sanguinare sau confluențe. Calcificările pot apărea în până la 90% dintre cazuri. Alteori porțiunile solide pot fi moi și friabile.

Semiologie clinică

Adesea există un interval lung de timp între instalarea simptomelor și diagnostic. De regulă, copilul este adus la medic datorită tulburărilor de creștere și/sau simptomatologiei legate de efectele masei tumorale, cum ar fi cefalee severă și persistentă sau tulburări

de vedere. Manifestările sunt motivate, unic sau însumate, de două fenomene: diminuarea țesutului hipofizar funcțional și evidențierea efectelor mecanice ale compresiei:

A. În mai mult de 50% dintre cazuri există o interesare a sistemului hipotalamo-hipofizar manifestat prin:

- deficitul hormonului de creștere, care determină hipotrofie staturală, nanism armonic de tip hipofizar;
- asocierea frecventă a creșterii excesive în greutate, uneori obezitate hipotalamică, în timp ce alteori asociază o scădere în greutate neexplicabilă;
- hipogonadism, mai dificil de cuantificat înainte de pubertate, manifestat prin anomalii în dezvoltarea sexuală secundară, doar un număr redus de cazuri antrenând pubertate precoce;
- deficit de hormon adrenocorticotrop (ACTH) și/sau tireotrop (TSH) – arareori;
- frecvent sindrom poliuric – polidipsic.

B. Alături de aceste semne, un copil cu craniofaringiom mai poate prezenta, în momentul diagnosticului: cefalee, tulburări de vedere (îngustări de câmp vizual, semne legate de hipertensiune intracraniană datorată volumului și expansiunii tumorii – cefalee intense, vărsături incoercibile neprecedate de greață, bradicardie, edem papilar, dehiscenta suturilor cutiei craniene – precum și simptome sugerând interesarea hipotalamică): afectarea ritmului veghe-somn, dezorientare temporo-spațială, anorexie, hipotermie, tulburări de memorie, de comportament etc.

Semiologia de laborator

Pentru precizarea diagnosticului sunt necesare: examinarea neurooftalmologică

(explorarea semiologică a câmpului vizual – campimetria și examenul fundului de ochi), investigațiile imagistice (radiografia de craniu profil, tomografia axială computerizată, rezonanța magnetică nucleară etc.), precum și dozările hormonale.

Examenul oftalmologic trebuie să includă atât explorarea câmpului vizual, cât și examenul fundului de ochi. Campimetria poate evidenția îngustări ale câmpului vizual mergând de la cvadrantanopsii și hemianopsii până la anopsie totală. Examenul fundului de ochi arată, în cazul instalării fenomenelor de hipertensiune intracraniană, modificări de tipul edemului papilar, decolorării papilare și atrofiei nervului optic.

Investigațiile radiologice

Radiografia de craniu profil poate evidenția calcificări supraselare sau intraselare, iar în caz de hipertensiune intracraniană – dehiscenta suturilor oaselor cutiei craniene (evidente în debutul timpuriu) și accentuarea desenului vascular.

– Tomografia computerizată permite delimitarea tumorii, indicând raporturile anatomice, precum și eventualele calcificări și degenerări chistice existente la nivelul tumorii (fig. 108);

– Radiografia de mână sau genunchi pentru aprecierea nucleilor de osificare permite aprecierea întârzierii vârstei osoase.

– Proba de deshidratare, completată cu testul la Adiuretin, confirmă prezența diabetului insipid de tip central.

– Dozările hormonale specifice, bazale și dinamice, stabilesc prezența eventualelor insuficiențe ale hormonilor tropi adenohipofizari, asociate uneori cu hiperprolactinemie în cazurile în care tumoarea comprimă tija hipofizară.

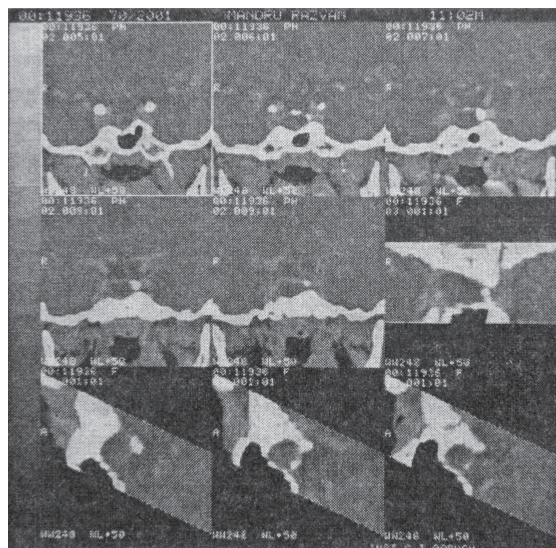


Fig. 108. Aspect CT de craniofaringiom.

Localizarea, evoluția și complicațiile datorate compresiei neinvazive exercitate asupra structurilor de vecinătate impun o terapie radicală în toate cazurile de craniofaringiom.

Tratamentul craniofaringiomului urmărește: îndepărtarea cât mai completă a tumorii, îmbunătățirea ritmului de creștere în înălțime a copilului și corectarea insuficiențelor hormonale asociate.

Mijloacele terapeutice pot fi chirurgicale, radiologice, medicamentoase și combinate.

Tratamentul de elecție în craniofaringiom este chirurgical, cu excizie cât mai completă a tumorii, atât cât este posibil, fără a afecta structuri vitale adiacente, urmat de radioterapie, în special când excizia tumorii a fost subtotală, și pentru a scădea riscul recidivelor. Căile de abord chirurgicale pot fi: subfrontală, frontotemporală sau transsfenoidală, cu recidive frecvente în până la 20% dintre cazuri.

În cazurile severe cu hipertensiune intracraniană se recurge la proceduri paliative, cum

sunt decompresiunea chisturilor prin aspirare sau inserția unui șunt de drenaj.

Radioterapia în doze de 5000 rad se realizează în mai multe ședințe de câte 200 rad/zi.

Ca o complicație a evoluției tumorii sau ca o complicație a procedurilor terapeutice utilizate, se instalează frecvent diferite grade de panhipopituitarism ce necesită terapie de substituție hormonală (glucocorticoidă, tiroidiană, când e cazul, gonadală).

Deficitul de glucocorticoizi, secundar celui de ACTH/CRH, se substituie prin administrarea de glucocorticoizi – esențiali pentru supraviețuire. Doza substitutivă de hidrocortizon este de 10-20 mg/mp suprafață corporală și zi, din care 2/3 se administrează dimineața și 1/3 seara, conform ritmului circadian de secreție a cortizolului. De menționat este însă faptul că dozele de glucocorticoizi, chiar mici, pot interfera cu efectele hormonului de creștere.

Deficitul hormonilor tiroidieni secundar afectării secreției de THS se compensează prin

tratament de substituție cu L-thyroxină în doze de 100-200 µg/zi.

Deficitul gonadic secundar trebuie substituit cu hormonii sexuali, dar numai după ce copilul a atins o înălțime convenabilă, fără a depăși vârsta de 13 ani la fete și 14 ani la băieți. La fete, pentru a se realiza sexualizarea, se începe terapia estrogenică cu doze mici de etiliestradiol (10-20 µg/zi) timp de 21 de zile pe lună, iar după câteva luni se asociază și un progestativ: medroxiprogesteron în doze de 5 mg/zi în ultimele 7-10 zile de tratament estrogenic, realizându-se astfel un tratament secvențial ce mimează ciclul hormonal normal. La băieți, terapia se începe cu doze de 50-100 mg testosteron enantat sau cypionat lunar,

administrat intramuscular, crescând treptat până la doza de 250 mg la 3 săptămâni, doză specifică adultului.

În cazul diabetului insipid se asociază desmopresin (DDAVP), analog sintetic de vasopresină, cu administrare intranazală.

Deficitul hormonului de creștere necesită terapie cu HGH (*human growth hormone*), preferându-se preparatele produse prin tehnici de inginerie genetică (Somatropin, Protropin), în doze de 0,1 mg/kg corp, de trei ori pe săptămână, pe toată durata perioadei normale de creștere (vezi nanismul hipofizar).

Gradul de invaliditate restantă este direct proporțional cu momentul diagnosticului și al curei terapeutice.

APOPLEXIA PITUITARĂ

Apoplexia pituitară este definită ca o infarctizare acută a glandei hipofize care poate apărea în evoluția unor tumori hipofizare sau spontan într-o hipofiză normală, după o hemoragie în special obstetricală, în condițiile creșterii presiunii intracraniene sau după un tratament anticoagulant. Factorii predispozanți sunt: diabetul zaharat, bolile sanguine, iradierea hipofizei, angiografia carotidiană și pneumoencefalografia, ventilația mecanică, traumatismele și infecțiile căilor aeriene superioare. Se produce o necroză ischemică sau/și hemoragică, asociată uneori cu extensia hemoragiei spre ventriculi și spațiul subarahnoidian.

Apoplexia pituitară produce insuficiență hipofizară permanentă sau tranzitorie, în funcție de întinderea țesutului lezat. Sunt interesate, în ordine, secreția de STH, prolactină, gonadotropi, ACTH și în mai mică măsură cea de TSH. Diabetul insipid poate apărea într-un număr redus de cazuri, când leziunea se întinde și la nivelul neurohipofizei. Studiile imagistice efectuate la pacienți cunoscuți cu tumori hipofizare au evidențiat hemoragii intratumorale în absența unei simptomatologii clinice. Infarctizarea, hemoragia și edemul pot duce la extinderea leziunii, comprimarea structurilor din jur și apariția simptomelor neurologice. Inițial, pacienții

acuză cefalee severă însoțită de greață și vărsături; ulterior, extravazarea sângelui și țesutului necrotic în spațiul subarahnoidian determină semne de iritație meningeală, febră, prostrație, comă. Expansiunea supraselară produce compresie pe nervul și chiasma optică cu tulburări consecutive de câmp vizual și acuitate vizuală, iar expansiunea laterală spre sinusul cavernos, prin interesarea nervilor III, IV și VI, determină oftalmoplegie, diplopie, ptoză palpebrală și midriază. În evoluția afecțiunii se poate instala hemiplegia, explicată prin compresia mecanică pe sifonul carotidei sau prin vasospasmul secundar iritației produse de hemoragia subarahnoidiană.

Evaluarea clinică a unui pacient cu apariție bruscă a tulburărilor senzoriale, cefalee, oftalmoplegie și prostrație trebuie completată de un examen neurologic și oftalmologic, precum și de o investigație imagistică. Examenul computer-tomografic poate evidenția hemoragia intratumorală în primele câteva zile de la producerea evenimentului, iar rezonanța magnetică nucleară permite depistarea și urmărirea hemoragiei în stadiul subacut (fig. 109).

În cazul suspiciunii de apoplexie hipofizară trebuie aplicat de urgență tratamentul glucocorticoid (dexametazonă 2 mg la 6 ore),

iar în cazul în care sunt prezente deficite vizuale semnificative și tulburări de conștiență se practică intervenția neurochirurgicală de urgență. Decompresia chirurgicală imediată oferă posibilitatea recuperării deficitelor vizuale și scade hipertensiunea intracraniană. Postoperator, pacientul este evaluat pentru a

stabili natura și gradul deficitelor hormonale și a începe tratamentul substitutiv.

Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat, constând în substituție hormonală și decompresie chirurgicală, au modificat rata mortalității la acești pacienți, reducând-o la procentaje ne semnificative.

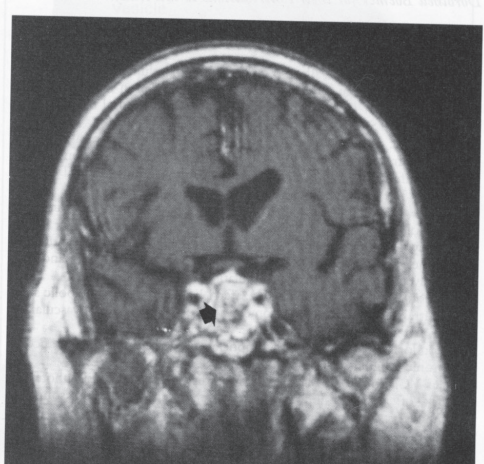
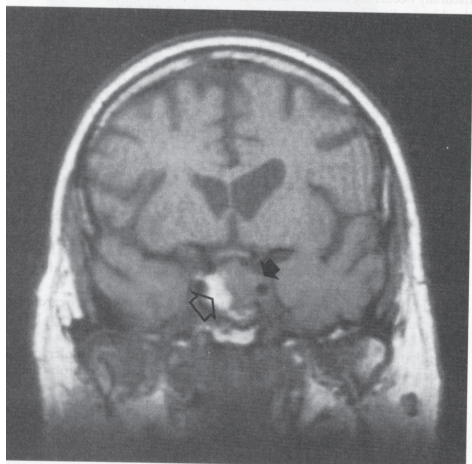


Fig. 109. Apoplexie pituitară.

DIABETUL INSIPID

Diabetul insipid (D.I.) este consecința carenței absolute sau relative a hormonului antidiuretic sau a lipsei de răspuns a receptorilor pentru vasopresină de la nivelul tubilor renali și are drept rezultat imposibilitatea reabsorbției apei la nivelul tubilor colectori, cu apariția unui sindrom poliuric-polidipic. Noțiunea de „diabet insipid“ a fost diferențiată semiologic de diabetul zaharat în 1794, de către Frank.

Etiopatogenie

Etiopatogenic, diabetul insipid se clasifică în:

a) Diabet insipid central – în care leziunea se află în nucleii supraoptici și paraventriculari hipotalamici;

b) Diabet insipid nefrogen – în care deficitul de bază este la nivelul receptorilor vasopresinici ai tubilor colectori renali.

Se descrie și un diabet insipid gestațional, în care apare un deficit de vasopresină în circulația sanguină, din cauza unei producții placentare excesive de vasopresină.

Diabetul insipid central este definit prin trei trăsături principale: persistența unei urini inadecvat diluate chiar după acțiunea unor stimuli osmotici sau neosmotici ai secreției de ADH, absența unei boli renale și creșterea osmolarității urinei după administrare de

vasopresină. Diabetul insipid central poate fi ereditar sau dobândit, principalele cauze care îl determină fiind:

A. Diabetul insipid dobândit

1. Idiopatic;
2. Traumatic – accidental sau chirurgical (uneori iatrogen);
3. Tumoral:
 - craniofaringiom;
 - tumori pineale;
 - tumori hipofizare;
 - limfom;
 - meningiom;
 - metastaze ale cancerului pulmonar și de sân;
4. Ischemic – sindromul Sheehan;
5. Infiltrație granulomatoasă:
 - histiocitoză (granulom eozinofil sau boala Hand-Schuller-Christian);
 - sarcoidoză;
 - granulomatoza Wegener;
 - granulomatoza bronhocentrică;
6. Infecții:
 - tuberculoză;
 - blastomicoză;
 - sifilis;
 - encefalită virală;
 - meningite bacteriene;
7. Autoimun

B. Diabetul insipid ereditar:

- familial (autozomal dominant);
- displazia septooptică;
- hipopituitarism familial;
- infecția congenitală cu citomegalovirus;

Diabetul insipid nefrogen poate fi la rândul său:

A. Dobândit:

1. Boli renale tubulointerstițiale:

- amiloidoză;
- rinichi polichistic;
- uropatii obstructive;
- siclemie;

2. Diselectrolitemii:

- hipokalemie;
- hipercalcemie;

3. Medicamente:

- litiu;
- demeclocyclină;
- methoxyfluran;
- amfotericină B;
- vincristină.

4. Sarcină

B. Familial

- X-linkat;
- autozomal recesiv (rar).

Fiziopatologie

Deficitul sau absența producției de vasopresină ce caracterizează diabetul insipid central se datorează fie distrugerii neuronilor vasopresinici, fie unor defecte de biosinteză, fie interesării autoimune. Pentru a apărea poliurie persistentă trebuie ca injuria la nivelul tractului hipotalamo-hipofizar să fie suficient de înaltă pentru a produce degenerarea bilaterală a neuronilor din nucleii supraoptic și paraventricular; în momentul apariției manifestărilor clinice 90% din neuronii magno-celulari sunt distruși.

Diabetul insipid apărut după traumatisme sau intervenții chirurgicale în regiunea hipotalamo-hipofizară poate fi tranzitor, permanent sau trifazic. Forma tranzitorie apare în prima zi după operație, dar dispare după alte câteva zile. Diabetul insipid apărut postoperator poate dura mai multe săptămâni sau poate fi permanent în cazul în care tija pituitară a fost lezată. În cazul formei cu pattern trifazic, apare inițial o creștere a volumului urinar cu scăderea osmolarității urinare, cu durata de 4-5 zile, iar după o interfază în care fluxul urinar scade abrupt și osmolaritatea crește, urmează faza finală a diabetului insipid constituit. Diureza inițială se datorează injuriei neuronilor care astfel nu vor mai elibera ADH, iar interfaza apare datorită eliminării hormonului din neuronii lezați.

În forma familială a diabetului insipid nefrogen există o lipsă de răspuns la vasopresină datorată deficitului receptorilor vasopresinici tip V_2 de la nivelul tubilor colectori renali, care nu reacționează la concentrațiile normale de ADH circulant. Este preservată însă funcția receptorilor V_1 care mediază efectele vasoconstrictoare ale vasopresinei, precum și cele de stimulare a eliberării de CRH și producerii de prostaglandine renale. Forma dobândită este determinată de medicamente care interferează cu receptorii vasopresinici renali sau de boli renale care afectează tubii colectori renali.

Deficitul central în secreția vasopresinei sau lipsa de răspuns a receptorilor renali la acțiunea vasopresinei circulante provoacă, prin incapacitatea de concentrare a urinei, o diureză apoasă cu clearance-ul apei libere pozitiv și secundar, prin creșterea presiunii osmotice plasmatice apar setea și polidipsia. Supus experienței deshidratării cu apariția

unei senzații de sete imperioasă, insațiabilă, pacientul va bea cantități mult mai mari de apă decât are nevoie pentru a se hidrata. Surplusul lichidian ingerat ce depășește necesarul reechilibrat poartă denumirea de *coeficient potofilic*.

Semiologia clinică

Comparativ cu alte maladii, semiologia diabetului insipid pare sumară, sub masca aceluiași tablou clinic evoluând complexe patogenice diferite. Pentru a putea adopta o atitudine terapeutică individualizată este necesară cunoașterea precisă a datelor clinice și de laborator.

Semnele bolii apar brutal și progresează rapid.

Aspectul bolnavului în faza de boală constituită se remarcă prin deficit ponderal evident.

Tabloul clinic este dominat de două simptome majore: poliuria și polidipsia.

Poliuria

Poliuria este un simptom caracteristic, izbitor și permanent. Cantitatea variază de la 2-3 litri la peste 20 litri în 24 ore, inducând adesea, la copii, enurezis.

Poliuriile se pot clasifica în:

- mici: 2-5 l în 24 ore;
- mijlocii: 5-10 l în 24 ore;
- mari: peste 10 l în 24 ore.

În majoritatea cazurilor, raportul nictemeral dispare, micțiunile fiind frecvente atât ziua, cât și noaptea. Micțiunile rare apar numai în cazurile în care volumul urinii este exagerat (1-1,5 l) și constituie un indicator al creșterii capacității vezicale.

Setea

Poliuria precedă ca ordine de apariție senzația de sete; aceasta este imperioasă,

neîntreruptă, insațiabilă. Intensitatea setei determină polidipsia exagerată.

Polidipsia

Polidipsia este consecința pierderilor masive de lichide, poliuriei și setei nestăpânite, și este direct proporțională cu excreția sau chiar mai crescută.

Bolnavul, panicat de sete, este în permanentă căutare a surselor de apă, a depozitării sale, ceea ce determină uneori acțiuni necugetate, de la parcurgerea unor distanțe mari în vederea procurării apei, până la ingestia oricărui lichid ce-i stă la îndemână (chiar și urina proprie).

Ingestia de apă, datorită anxietății bolnavului, poate să ajungă să întrecă cu mult necesitățile determinate de insuficiența de ADH.

Tulburările neuropsihice

Setea și consecința ei – polidipsia – generează bolnavului cu diabet insipid o permanentă stare de anxietate, de neliniște.

Poliuria și teama de enurezis nocturn duc la întreruperea somnului, la stare de oboseală fizică și psihică.

Deshidratarea

La bolnavii la care ingestia apei nu acoperă pierderea apar semne de deshidratare, caracterizate prin uscăciunea tegumentelor și mucoaselor, scăderea secreției nazale, lacrimale și salivare (ultima agravează setea). Reducerea secrețiilor digestive se traduce clinic prin constipație.

În formele severe de deshidratare apar: scăderea ponderală și agravarea tulburărilor psihice până la stări confuzionale și moarte.

Deshidratarea este frecventă la bătrâni, anesteziati și copii sub 4 ani din cauza imposibilității sau greutății procurării apei. Sarcina agravează boala.

Tabloul clinic poate fi completat cu semnele legate de leziunea cauzală, adăugându-i-se sindromul tumoral, de compresie optochiasmatică, semne de dereglare hipotalamică: cefalee, tulburări de vedere, polifagie, tulburări de termoreglare, tulburări de comportament sau prin asocierea cu altă patologie hipotalamo-hipofizară.

Formele clinice ale diabetului insipid sunt:

- parțial;
- cu hipernatriemie esențială;
- asociat cu insuficiență adenohipofizară;
- nefrogen.

Semiologia de laborator

Exame de bază

a. Examenul urinei – urina este diluată, decolorată, albă sau alb-gălbuie, inodoră, insipidă, „cum e apă“.

Densitatea urinei este scăzută, invers proporțională cu cantitatea eliminată; de regulă, se situează sub 1005.

Producții de eliminare urinară sunt în cantitate normală dacă îi raportăm la urina eliminată în 24 de ore.

Osmolaritatea urinei nu depășește osmolaritatea plasmei și este inferioară a 300 mOsm/l.

b. Clearance-ul apei libere este pozitiv.

Exame ce evidențiază locul și intensitatea leziunii:

Teste indirecte

a. Testul deprivării de lichide – în diabetul insipid adevărat, pierderea în greutate corporală cu 3% este rapidă, cu menținerea densității urinare scăzute; la subiecții cu rezerve de ADH scăderea ponderală este înceată, iar creșterea densității urinei și ajungerea ei la normal este aproape regulă.

b. Testul încărcării saline (Carter-Robins) – în mod normal, la încărcare salină, diureza

scade cu 70-80%. În diabetul insipid diureza se menține crescută.

c. Testul la nicotină – după administrarea nicotinei diureza se menține crescută, urina având densitate scăzută.

În prezența rezervelor de ADH diureza scade la o cincime și densitatea crește, depășind 1015.

d. Testul la clorpropamide – în formele cu rezerve de arginin-vasopresină, testul este pozitiv. În diabetul insipid lezional testul este negativ.

e. Testul la arginin-vasopresină (la retrohipofiză) evidențiază răspunsul pozitiv, cu scăderea diurezei și creșterea densității urinei în diabetul insipid hipotalamo-hipofizar, și este negativ în poliuriile de origine tubulară renală.

Testele directe

a. Dozarea arginin-vasopresinei prin metoda radioimunologică

Valori normale: plasmă 1,5-6 ng/ml, urină 35-70 ng/l în 24 ore.

În diabetul insipid valorile sunt scăzute.

b. Dozarea neurofizinelor – valorile neurofizinelor variază paralel cu cele ale arginin-vasopresinei.

Semne radiologice

– Radiografia gastrointestinală evidențiază dilatarea gastrică, proporțională cu gradul polidipsiei.

– Urografia arată mărirea capacității vezicale.

– Radiografia craniului din profil arată modificări în cazul etiologiei tumorale.

Principii și metode terapeutice

Terapia are ca obiective:

- a) eradicarea factorului etiologic;
- b) substituția deficitului hormonal.

a. Eradicarea factorului etiologic are un caracter profilactic și curativ:

Caracterul profilactic constă în:

- tratarea corectă, la timp și eficientă a infecțiilor cu tropism nervos;
- evitarea traumatismelor craniocerebrale;
- tehnici chirurgicale economicoase;
- prevenirea hemoragiilor post-partum;
- limitarea folosirii drogurilor cu acțiune inhibitoare asupra ADH;
- evitarea factorilor frenatori ai secreției de ADH – adrenalina, alcoolul, frigul, soluțiile hipotonice etc.

Caracterul curativ vizează: tratarea chirurgicală sau medicamentoasă a factorului etiologic, tumori, infecții, boli de sistem etc.

b. Substituția deficitului hormonal urmărește:

- administrarea vasopresinei (ADH) sau a analogilor în formele fără rezerve;
- inductori nehormonali ai secreției de ADH (în formele cu rezerve) și/sau substanțe cu efect antipoliuric (tabelul IX).

Mijloace terapeutice

1. Tratamentul substitutiv se realizează cu:

Pitressin-tanat – soluție uleioasă, administrată intramuscular 0,5-1 ml pe zi (1 ml = 5i. e. vasopresin-tanat), scade poliuria pe durata a 24-72 ore.

Se recomandă să fie administrat seara, astfel încât efectul maxim să se realizeze în timpul somnului.

O serie de factori limitează folosirea acestei forme medicamentoase: manipulare greoaie, răspunsul diferit în funcție de subiect, formarea anticorpilor cu deprecierea răspunsului etc.

Pitressin – soluție apoasă de vasopresină cu administrare subcutanată, intramusculară sau intravenoasă (1 ml = 20 i.e. vasopresină) – are acțiune de foarte scurtă durată, 1-2 ore, ceea ce o exclude din arsenalul terapiei cronice. Folosirea sa intravenoasă își are aco-perirea în formele postoperatorii sau în unele teste diagnostice ale funcției antidiuretice. Supradozarea induce crampe abdominale, vomă, vasoconstricție cutanată, hipertensiune

Tabelul IX

Tratamentul diabetului insipid

Urmărește:		Se administrează:
Anularea deficitului de ADH	Substituție exogenă de ADH (la formele fără rezerve)	• pitressin-tanat • pitressin • retrohipofiză pulbere • Lypressin • Desmopresin
	Inductori ai secreției endocrine de ADH (în formele cu rezerve)	• hidrodortiazide • clorpropamidă • carbamazepin • clofibrat

arterială sau agravarea fenomenelor de ischemie coronariană, consecință a efectelor constrictive asupra mușchiului neted.

Retrohipofiza pulbere – administrată prin prizare nazală a 20-100 mg la 4-6 ore – asigură o diureză de 2-2,5 l/24 ore. Are efect iritant și alergizant asupra mucoasei nazale și, totodată, induce formarea de anticorpi. Folosirea sa la gravide este contraindicată, deoarece conține în extract și oxitocină.

Lipressin – (*Diapid*)-*lysine-8-vasopresin* – spray nazal (5 ml = 250 i. e. vasopresin) prezintă efecte rapide, dar de scurtă durată (4-6 ore), care-l fac nepractic în tratamentul de croazieră.

Desmopresin (DDAVP) – desamino-8D-argininvasopresina (*Adiuretin*), analog sintetic de vasopresină, injectabil sau soluție 1% cu administrare la nivelul mucoasei nazale. Eficacitatea este majoră în ambele forme, ușor mai crescută în forma injectabilă, datorită unei absorbții ridicate, ceea ce necesită doze mai mici.

Are potență antidiuretică masivă, de 120 de ori mai ridicată decât a vasopresinei, cu degradare întârziată, și este lipsit de acțiunea asupra mușchilor netezi.

Dozele nazale se situează la 10-25 μg (0,05 - 0,1 ml), iar cele injectabile subcutanat, la 2-4 μg. O singură administrare asigură doza normală între 12 și 24 ore.

Prezența rinitei și/sau a sinuzitei scade absorbția sa, deci eficacitatea, necesitând doze mai crescute – duble sau triple.

Poate fi administrat oral sau vaginal, în doze de zece ori mai mari decât cele nazale. Se utilizează fără complicații la gravide.

Nu a fost demonstrată rezistența prin apariția de anticorpi.

2. Inductori ne hormonal ai secreției de ADH și/sau substanțe cu efect antipoliuric.

Folosirea acestor substanțe își are motivația în accesibilitate, în prețul redus și în ușurința administrării; pot fi utilizate în formele ușoare, în cele cu rezerve endogene, ca tratament adjuvant terapiei hormonale sau în formele rezistente la vasopresină.

Se folosesc următorii produși:

Hidroclortiazida (Nefrix) în doze de 50-100 mg pe zi la adult sau 1-2 mg/kilocorp/24 ore la copil, administrat împreună cu clorură de potasiu (1-2 g/24 ore). Reduce cu aproximativ 50% volumul urinar în D.I. adevărat și în cel nefrogen. Mecanismul prin care scade diureza este neclar: pare a crește secundar reabsorbția filtratului la nivelul tubului proximal. Se folosește singur sau, cel mai frecvent, asociat cu clorpropamida și este cel mai eficient în tratamentul diabetului insipid nefrogen.

Clorpropamida (Diabinese) este un derivat de sulfanil uree utilizat curent în terapia diabetului zaharat tip II. Doza inițială este de 250-500 mg/zi la adult, iar doza de întreținere, de 150-200 mg/zi; la copil se administrează între 2 și 6 mg/kilocorp/zi.

Volumul urinar este redus în medie cu 50%. Efectul apare la 1-2 ore de la administrare și durează 24-72 ore. Mecanismul acțiunii sale antidiuretice este discutabil – foarte probabil acționează direct asupra rinichiului, prin potențarea activității vasopresinei endogene și mai puțin prin promovarea sintezei și secreției hipotalamice de ADH.

Accidentul secundar important este crosșetul hipoglicemic, motiv ce limitează administrarea sa la copii, la cei cu patologie hipofuncțională hipofizară, în regimurile hipocalorice sau la cei cu activitate fizică intensă. Nu se

administrează la femeia însărcinată din cauza potențialului său teratogen.

Carbamazepin (Tegretol, Finlepsin, Stazepin) – medicament cu acțiune antialgică și anticonvulsivantă, în doze 200-1 000 mg/zi la adult crește concentrația urinară, realizând o hidratare eficientă a organismului. La doze maxime are acțiune asemănătoare clorpropamidei. Nu are efect în formele cu D.I. nefrogen. La doze mari induce manifestări secundare ca: diplopie, ataxie, anemie etc.

Clofibrat (Atromid-S, Lipavlon) – produs hipolipemiant – la doze de 1 000-1 500 mg/zi la adult și 15-20 mg/kilocorp/24 ore la copil reduce diureza, crește densitatea, favorizează hidratarea. Comparativ cu ceilalți produși, efectele sale sunt mai slabe. Pare că acționează

asemănător clorpropamidei și totodată induce eliberarea vasopresinei din rezerve.

Alegerea terapiei este condiționată de vârstă, starea morbidă, gravitatea bolii, accesibilitate.

Până la stabilirea dozelor substitutive sau inductive și aprecierea eficacității terapiei, bolnavii trebuie urmăriți de specialist pentru a se evita efectele secundare, în special fenomenele de supradozaj, urmate de intoxicație cu apă (creștere rapidă în greutate, hiponatremie etc.).

Tratamentul medicamentos este însoțit de reeducarea psihică a bolnavului, pentru a se diminua sau exclude coeficientul potofilic, excesul de lichide ingerate peste necesar, motivat de starea de anxietate.

SINDROMUL SECREȚIEI INADECVATE A HORMONULUI ANTIDIURETIC (SIADH)

Semnalat prima dată de Parhon, sub denumirea de sindrom „hiperhidroplexic“, SIADH a fost definit ca entitate de sine stătătoare de Schwartz și Bartter, în 1968, pe baza următoarelor criterii:

- hiponatremie cu osmolaritate plasmatică adecvat scăzută;
- osmolaritate urinară superioară celei plasmatice;
- excreție renală excesivă și persistentă de sodiu;
- absența hipotensiunii, hipovolemiei și stărilor edematoase;
- funcție renală și suprarenală normale.

SIDAH este expresia unei secreții excesive de ADH de la nivelul hipotalamusului sau a unui carcinom ectopic și se caracterizează prin retenție masivă și constantă (cu creșterea volemiei și a compartimentelor lichidiene ale organismului) și, în al doilea rând, prin pierderea urinară de sare.

Etiologia sindromului include:

- neoplasme care sintetizează și descarcă autonom cantități crescute de ADH: carcinom pulmonar cu celule mici, carcinoame de colon, pancreas, intestin, limfo- și reticulosarcoame, timoame, neuroblastoame, mesoteliom;
- boli pulmonare netumorale – tuberculoză, abces pulmonar, pneumonii, emfizem

pulmonar, astm bronșic, aspergilioză – în care țesutul pulmonar afectat are capacitatea de a secreta ADH;

- afecțiuni hipotalamo-neurohipofizare sau de vecinătate – traumatisme, tromboze, hemoragii cerebrale, meningoencefalite, tumori sau abcese cerebrale;

- cauze iatrogene – intervenții chirurgicale hipofizare, droguri (ciclofosfamidă, vincristină, vinblastină, carbamazepină, clorpropamidă, fenotiazine etc.) sau administrare exogenă de ADH;

- cauze diverse – porfirie, deficitul de ACTH, psihoza acută, idiopatic.

Fiziopatologie

Secreția de ADH în cantități inadecvat de mari față de osmolaritatea plasmei duce la apariția unui exces total de apă în organism cu hipoosmolaritate extra- și intracelulară, hiponatremie prin diluție și, în același timp, prin mecanisme incomplet elucidate apare natriureza. Osmolaritatea urinară este superioară celei plasmatice, ceea ce va duce la agravarea hipoosmolarității lichidelor organismului.

Semiologia clinică

Tabloul clinic este dominat de efectele hiperhidratării organismului, adevărată „intoxicație cu apă“.

Tulburări generale:

- creștere ponderală (4-6 kg);
- edeme;
- astenie fizică marcată la efort, persistentă în repaus;
- anorexie profundă și persistentă (pentru alimente și lichide).

Tulburări digestive:

- vomă (fără alte cauze determinante);
- constipație.

Tulburări psihice:

- stare de discomfort;
- iritabilitate;
- refuzul și/sau absența cooperării;
- dezorientare;
- obnubilare;
- stări confuzionale;
- somnolență excesivă.

Tulburări neurologice:

- diminuarea până la abolire a reflexelor osteotendinoase;
- pareze până la paralizii musculare;
- tulburări de tip bulbar sau pseudo-bulbar;
- crize convulsive;
- comă.

Semnele clinice, inconstante și nespecifice, devin certe când infiltrația hidrică este asociată cu modificări electrolitice, în special cu pierderea masivă a sodiului.

Semiologia de laborator

Investigații etiologice

Dozarea de ADH (radioimunologic) evidențiază valori crescute.

Investigarea efectelor excesului de ADH

Investigarea statică

a. Plasmatic

- hiponatremia – este constantă și fundamentală în punerea diagnosticului;

valori obișnuite se cifrează la 120 mEq/l, uneori scăzute, la 100 mEq/l;

- hipocloremie – paralelă cu hiponatremia;
- proteinemia plasmatică – scăzută;
- hematocritul – mult sub valorile normale;
- ureea și creatinina – scăzute;
- osmolaritatea plasmatică – mult diminuată.

b. Urinar

- pierderea de sare, fiind caracteristic bilanțul sodic negativ;
- eliminarea celorlalți electroliți normală (în 24 de ore);
- osmolaritatea urinară crescută în raport cu plasma;
- *clearance*-ul apei libere – constant negativ.

Investigarea dinamică

Proba restricției de lichide (500-800 cm³ zilnic):

- ameliorează starea clinică și biologică;
- normalizează rapid ionograma serică și urinară;
- reduce greutatea la normal;

Proba de încărcare salină (perfuzie conținând 400-800 mEq de Na⁺):

- crește tranzitoriu natremia, după care aceasta scade prin eliminarea urinară de Na⁺ administrat;

Proba încărcării cu lichide (15-20 ml/ kilocorp)

- accentuează sever hiponatremia și nu pozitivă *clearance*-ul apei libere (proba poate fi periculoasă).

Proba restricției saline

- accentuează hipotonia plasmatică prin fuga continuă și accentuată a Na⁺ în urină;

- același efect se obține prin administrarea diureticelor ce provoacă pierderea sodată crescută și riscă intoxicația acută cu apă.

Principii, metode și mijloace terapeutice

Au în vedere:

- cauzele ce determină excesul de ADH;
- efectele determinate de excesul de ADH.

Tratamentul etiologic vizează:

- tratamentul distructiv chirurgical al tumorilor primare sau secundare;
- tratamentul antiinflamator (antibiotice etc.);
- tratamentul tumorilor cu secreție ectopică;
- excluderea drogurilor care induc secreția de ADH și/sau stabilirea corectă a dozelor substitutive necesare în D. I.

Tratamentul efectelor determinate de excesul de ADH

- restricția hidrică este elementul esențial; reducerea cantității de lichide la 500-700 ml în 24 ore permite în general obținerea unui bilanț hidric negativ și reușește să corijeze hiperhidratarea; ameliorează în bună parte

hiponatremia și diminuează fuga urinară de sodiu;

- administrarea soluțiilor saline hipertone, asociată sau nu cu restricția hidrică, este necesară în hiponatremiile severe asociate cu tulburări nervoase majore;
- utilizarea diureticelor este utilă ca factor al declanșării diurezei; se face în mod parcimonios, pentru a nu suplimenta rata eliminării sodice; se folosește diuretic de tub proximal, de tip furosemid;
- asocierea restricției de lichide cu corticoterapia, în scopul de a crește filtratul și de a corija hiponatremia; efectul cel mai bun îl realizează 9 α -fluorohidrocortizonul (*Astonin* sau *Florinef*) în doze de 50 μ g/24 ore;
- blocați ai receptorilor vasopresinei – droguri care inhibă activitatea adenilatciclazei la nivel renal, indusă de ADH.

În această categorie menționăm *carbonatul de litiu* – 500-750 mg/zi (sub controlul litemiei) și *demeclocyclinele* (demetilclortetraciclină) în doze de 600-1 200 mg, care și-au demonstrat acțiunea netă anti-ADH.

- inhibitori ai eliberării de vasopresină – *derivați de fenitoin*.

HIPERTIROIDIA

Hipertiroidia reprezintă funcția în exces a glandei tiroide și se poate prezenta clinic sub mai multe forme, toate având în comun încărcarea organismului cu hormoni tiroidieni. Aceștia, depășind un prag limită, determină apariția unor simptome caracteristice, al căror ansamblu se definește prin termenul de tireotxicoză. Tireotxicoza reprezintă deci complexul clinic (semne viscero-metabolice), hormonal și biochimic indus de intoxicația acută sau cronică cu hormoni tiroidieni, indiferent de sursa acestora (endogenă sau exogenă). După cum excesul de hormoni tiroidieni provine sau nu din hiperfuncția tiroidei, tireotxicoza se clasifică în:

A. Tireotxicoză cu hipertiroidie

Forme de hipertiroidie:

I. Cu participarea întregului țesut tiroidian:

- boala Graves-Basedow;
- gușa basedowiană;
- hipertiroidia prin exces de TSH:
 - adenom hipofizar secretant de TSH;
 - sindrom de secreție inadecvată de TSH;
 - sindrom de hipersecreție ectopică de TRH.
- hipertiroidia paraneoplazică (prin secreție ectopică de substanțe TSH-like în tumori trofoblastice);

– hipertiroidia prin activarea intrinsecă a receptorului de TSH;

– hashitoxicoza.

II. Cu participarea parțială a țesutului tiroidian:

- gușa multiheteronodulară toxică;
- adenom toxic tiroidian.

B. Tireotxicoza fără hipertiroidie

a. tireotxicoze prin țesut tiroidian ectopic (struma ovarii, metastaze funcționale ale cancerului tiroidian).

b. tireotxicoza iatrogenă sau factitia (prin aport exogen de hormoni tiroidieni);

c. tireotxicoza din tiroidite sau neoplasme tiroidiene (prin distrugerea țesutului tiroidian funcțional, urmată de evacuarea masivă și brutală a depozitelor de hormoni tiroidieni).

O entitate aparte este reprezentată de tireotxicoza iod-indusă, determinată de administrarea în anumite circumstanțe a preparatelor ce conțin iod. Cu excepția acestei forme, radioiodocaptarea tiroidiană este crescută în formele de tireotxicoză cu hipertiroidie și este scăzută în cele fără hipertiroidie.

Semiologia clinică

Habitusul bolnavului cu tireotxicoză este caracteristic: bolnav slab, agitat, nervos, emotiv, care vorbește repede, cu mimică și

gestică vioaie, transpirat, roșește ușor, cu privire particulară.

Manifestări subiective

Lista acuzelor declarate de bolnav conține elemente pe cât de numeroase, pe atât de variate. Constituindu-se în același timp și în elemente obiective, ne vom limita la enumerarea lor, urmând a le detalia în cadrul manifestărilor obiective:

- nervozitate;
- emotivitate;
- neliniște;
- palpitații;
- insomnii;
- pierdere în greutate (cu apetit păstrat sau crescut);
- astenie fizică;
- tremurături fine ale extremităților sau chiar ale întregului corp;
- scaune frecvente;
- transpirații abundente;
- termofobie.

Bolnavul semnalează instalarea rapidă, uneori bruscă, a acestor simptome, precum și intensificarea și îmbogățirea lor progresivă.

Manifestări clinice obiective

Tegumentele sunt fine, subțiri, elastice, netede, calde, moi, umede, catifelate, roz. Palpate, dau o senzație asemănătoare cu a aluatului proaspăt.

Adesea, în regiunea anterioară a gâtului și pieptului, tegumentele sunt eritematoase, eritem persistent sau emotiv, uneori marmorat.

Eritemul emotiv al feței are drept caracteristică ușurința cu care se produce.

Transpirația tegumentelor este deseori permanentă și se intensifică, devenind abundentă – „lac de apă” – la emoții. Uneori, transpirația predomină zonal, în axile, palme (transpirație caldă) etc.

Dermografismul se produce extrem de ușor, este intens și persistent.

Desenul vascular brăzdează tegumentele, care, prin transparența lor, îl evidențiază.

Vitiligo (fig. 110), eventualitate mai rară, se localizează deseori pe fața dorsală a mâinilor și picioarelor.



Fig. 110. Boala Basedow cu vitiligo și albirea părului.

Hiperpigmentația este rară, interesează zona periorbitală (semnul Jellinek), coatele, fața dorsală a mâinilor.

Pruritul generalizat sau localizat la cap și urechi survine uneori în crize.

Dermopatia infiltrativă – indurație nodulară sau difuză, localizată pretibial sau pedal. Tegumentele adiacente sunt roșii sau violacee și calde, aspect asemănător „cojii de portocală”.

Pilozitatea

Pilozitatea capului. Firul de păr este subțire, bine gresat, mățos; uneori se ondulează

și albește precoce (caniție) (fig. 110), total sau în meșe; este puțin rezistent și cade, instalându-se o alopecie parțială, difuză sau, mai rar, totală (calviție).

Pilozitatea corporală este, de asemenea, fină și rară, dând tegumentelor aspect neted, glabru.

Unghiile sunt lucioase, subțiri prin transparență, patul unghial apare roz. Sunt puțin rezistente, se îndoaie și se rup ușor – „se agață”.

– Onicoliză la nivelul lunulei.

Ochii – fanta palpebrală lărgită descoperă o suprafață mai mare de sclerotică (fig. 111).

Suprafața ochiului apare umedă, lucioasă.

Clipitul este rar sau, din contră, frecvent.

Ochiul normal situat în orbită sau ușor exoftalmic opune, în acest caz, rezistență elastică la compresiunea digitală.

Inconstant se prezintă asinergisme oculofrontale, oculo-palpebrale sau de convergență.

Însumate, toate aceste semne oculare dau privirii un aspect straniu, de „teamă”, de „groază” (fig. 112).



Fig. 111. Boala Graves – Basedow: se observă descoperirea unei suprafețe mai mari de sclerotică.



Fig. 112. Boala Graves-Basedow – sindrom exoftalmic.

Tiroida – în hipertiroidii aceasta este mărită și prezintă particularități semiologice în raport cu forma clinică.

Modificările de volum acoperă o gamă largă, de la hipertrofii moderate, la guși mari. Hipertrofia interesează în general întreaga glandă, uniform (gușă difuză) sau neuniform (gușă polinodulară), predominând la un lob (gușă lobară) sau la o porțiune de lob (gușă nodulară cu nodul unic).

Consistența: niciodată moale. De obicei este elastică sau renitentă, uniformă sau neuniformă, situație în care poate fi uni- sau multinodulară, micro- sau macronodulară.

Modificări loco-regionale: tegumentele adiacente, uneori eritematoase; vasele superficiale apar uneori turgescențe, alteori cu desen de circulație colaterală, mai ales la cei cu guși mari.

Modificări auscultatorii și palpatorii: uneori sunt prezentate sufluri (murmur tiroidian datorat hipervascularizației tiroidei în boala Graves-Basedow) însoțite sau nu de freacă tiroidiană.

Gușa poate fi absentă în unele forme de tireotxicoză.

Modificări de compresie apar numai în cazul gușilor mari: jenă la deglutiție, respirație, deviații ale traheei și esofagului, tulburări de fonație etc.

Tulburări digestive – între acuzele subiective se remarcă foamea exagerată: mănâncă repede, mult și des, uneori bulimie.

Tulburări obiective: modificări buco-dentare: gingii subțiri, fragile – sângerează ușor, de culoare roz aprins; „dinți de porțelan“, alb transparenți, strălucitori.

Scaune frecvente: 3-5 pe zi, uneori 10-12.

Sunt în general scaune moi, însă bine formate – hiperdefecație, fără modificările caracteristice diareilor.

Tulburări cardiace – în contextul bolii, tulburările cardiace sunt prevalente atât prin complexitatea semiologiei lor, cât și prin gravitatea pe care o dobândesc în cursul evoluției.

Tulburările de debut sunt funcționale și induc o simptomatologie corespunzătoare, dar pe măsură ce se organicizează, semiologia lor se modifică adecvat.

Tulburări funcționale – tulburările de ritm domină tabloul clinic. Sunt tulburări de ritm sinusal și se pot manifesta în diferite moduri.

a. Tahicardia permanentă este tulburarea de ritm cea mai frecventă.

Devine caracteristică prin particularitățile sale:

- ritm sinusal cu valori între 90 și 120 bătăi/minut, dar care se pot ridica până la 140 și peste;
- extrem de labilă, intensificându-se la emoții, efort etc.;
- nu cedează la repaus;
- nu cedează la somn;
- nu cedează la tratamentul cu digitală.

b. Extrasistolele atriale nesistematizate dispar prin manevrele vagale obișnuite.

c. Frecvența cardiacă normală este rară. Se poate constata într-o bradicardie anterioară pentru care ritmul de 70-80 bătăi/minut reprezintă coeficientul de tahicardizare.

d. Bradicardia este excepțională; posibil bloc atrioventricular. Bradicardia, precum și normocardia (puls 90/minut), exclude în general tireotxicoza.

e. Tahicardia paroxistică: eventualitate rară, survenind pe fondul unui ritm normal sau tahicardic. Răspunde uneori la manevrele de excitare vagală.

Suflurile cardiace sunt funcționale. Se individualizează prin: plurimorfism, variabilitate și inconstanță.

Suflurile pot fi focale sau perifocale, mono- sau plurifociale, în diferite momente ale revoluției cardiace sau holosistolice. Sediul, intensitatea și chiar prezența lor sunt schimbătoare de la o zi la alta sau chiar în decursul aceleiași zile.

Tensiunea arterială – valorile presiunii sistolice sunt normale sau ușor crescute (debit cardiac crescut); valorile presiunii diastolice sunt întotdeauna scăzute datorită vasodilației. Din acest motiv, de regulă, tensiunea diferențială este mare. Ca și celelalte tulburări cardiace, tensiunea arterială înregistrează oscilații mari la emoții, efort etc.

Pulsul exprimă modificările hemodinamice amintite: rapid, amplu, săltăreț, tonic în condiții de tahicardie sinusală; cu aceleași caractere, dar cu pauze neregulate, în condiții de extrasistole: extrem de rapid și filiform în tahicardia paroxistică.

Eretism vascular: cu toate posibilitățile sale – dans arterial la membre, cap (semnul Musset), luetă (mimând semnul Müller), buze, unghii (semnul Quincke).

Palparea zonei precordiale înregistrează un șoc apexian amplu, intens, vibrații sau chiar freamăt.

Tulburări de organicizare (cardiotireoza): extrasistolele sistematizate atriale, infranodale sau ventriculare.

Fibrilația atrială este permanentă sau în paroxisme, cu puls rapid dar neregulat ca ritm și amplitudine, cu același caracter pentru zgomotele cardiace, deseori cu deficit al pulsului periferic, fenomene însoțite de palpitații, dispnee, amețelă, senzație de lipotimie.

Flutter atrial: cu tahicardie ritmică sau aritmie completă, care se modifică la stimularea vagală, dar revine după încetarea ei. Se însoțește de aceleași acuze subiective ca și fibrilația.

Tulburările de decompensare cardiacă – la început domină cele de cord stâng, pentru că, în final, decompensarea devine globală.

Tulburările psihocomportamentale

Întreaga activitate nervoasă superioară manifestă fenomene de hiperexcitabilitate, traduse clinic prin:

– *Nervozitate*: bolnavii sunt irascibili, impulsivi, neliniștiți. Sunt conștienți de starea lor, dar nu se pot stăpâni. Prin nervozitatea lor, creează în anturaj stare de tensiune.

– *Emotivitate exagerată*: trec cu ușurință de la stări depresive la euforie (labilitate emoțională).

– *Ideație rapidă*, până la fugă de idei (tahipsihie).

– *Atenție distributivă*.

– *Memorie bună* pentru evenimentele anterioare bolii, dar deficitară pentru cele petrecute după instalarea ei.

Consecința acestor tulburări se reflectă și în comportament.

– *Tahilalie*: bolnavii vorbesc repede și mult. Sar cu ușurință de la o idee la alta, ajungând să fie uneori incoerenți.

– *Mimică expresivă*, mobilă. Jocul emotiv se exprimă pe fațes.

– *Gesturi vioaie*, rezezi (tahikinezie), expresive.

– *Scrisul* neglijent, tremurat, cu litere necitețe, cuvinte neterminate, fără punctuație, uneori ilizibil.

În ansamblu, bolnavii sunt activi, precipitați, neobosiți, aferati, febrili, capabili de activitate debordantă, dar distrați, dezordonați, ineficienți.

– *Insomnia*: adorm greu, somnul este superficial, se trezesc ușor. Deși cantitatea de somn este redusă, bolnavii nu se plâng de astenie matinală.

Tulburări neurologice – tremurăturile sunt constante. Intensitatea lor variază. Când sunt discrete, devin evidente la extremități, mai ales dacă invităm bolnavul să întindă mâinile înainte, cu degetele în extensie și îndepărtate; când sunt intense, vorbim despre tremurătura „în masă”: corpul în întregime vibrează, vocea devine tremurată, murmurul vezicular sacadat, scrisul nesigur.

Tremurăturile tireotoxicozice au o serie de particularități care le caracterizează:

– amplitudine mică și frecvență mare (10-12 oscilații/s);

– se intensifică la emoții și efort;

– nu dispar în repaus și nici în somn.

Hipertonie mușchilor feței, cu reliefaarea contururilor musculare; mimica își pierde mobilitatea, devenind rigidă, fațes „figé”. Aspectul se întâlnește numai în formele intense de tireotoxicoză.

Reflexele osteotendinoase sunt vii sau exagerate, uneori polikineticice sau cloniforme.

Rareori – în formele cu miopatie flască – reflexele sunt diminuate sau chiar abolite.

Tulburările senzoriale sunt inconstante și pot afecta diferite organe senzoriale.

Tulburări auditive: hiperacuzie.

Tulburări olfactive: hiperosmie.

Tulburări oculare: fotofobie.

Tulburări musculare (miopatia tireotoxică).

Masele musculare scheletice sunt diminuate ca volum, musculatura subțire, debilă, cu aspect atrofic. Este interesată mai ales musculatura centurilor și a extremităților proximale ale membrelor.

Forța musculară și rezistența musculară la efort sunt diminuate. Bolnavul se plânge că „îi fug picioarele de sub el“ la urcatul scărilor sau atunci când se scoală de pe scaun („semnul scăunelului“).

Paralizia periodică este o expresie rară a miopatiei tireotoxicoze. Survine în crize, la câteva ore sau zile, afectând mușchii membrelor și/sau ai trunchiului. Este o paralizie flască.

Tulburări secretorii

Hipersecreția sudorală a fost amintită cu ocazia descrierii tulburărilor tegumentare. De reținut că bolnavii pierd o mare cantitate de apă prin transpirație.

Hipersecreția sebacee este cauza lubrifierii părului și, în parte, a tegumentelor.

Hipersecreția lacrimală determină luciul ochiului, clipitul rar sau frecvent.

Tulburări metabolice

Semiologic, tulburările metabolice se exprimă prin: pierderi în greutate: este o deperdiție ponderală care iese din banal prin caracterul său „masiv“ și „rapid“; bolnavii slăbesc în câteva săptămâni zeci de kilograme.

La această pierdere în greutate contribuie mai mulți factori, fiecare cu expresie clinică proprie:

- topirea maselor musculare;
- topirea masei adipoase – a paniculului subcutanat, a grăsimii periviscerale, a celei din interstiții etc.;
- pierderea hidrică prin hipsudorație;
- tranzitul intestinal accelerat, hiperdefecație.

De subliniat că, în pofida aportului alimentar excesiv (apetit exagerat, hiperfagie, bulimie), balanța metabolică este dominată de catabolismul excesiv.

Tulburări osoase – bolnavii acuză deseori dureri de oase, mai ales în coloana vertebrală sau în centurile scapulo-humerale. Durerile survin după efort, dar pot deveni permanente.

Tulburări respiratorii – se remarcă:

- tahipnee: respirația este scurtă și rapidă;
- dispnee: eventualitate rară;
- murmur vezicular sacadat, consecință a tremurăturii mușchilor intercostali și diafragmului.

Tulburări renale evocă deseori o nevroză cu manifestări vezicale, date fiind:

- micțiunile frecvente;
- tenesmele vezicale;
- uneori poliuria.

Semiologia de laborator

Tulburări radiologice

Tulburările osoase sunt frecvente și cu atât mai accentuate cu cât tireotoxicoza este mai intensă și evoluează de mai mult timp.

Osteoporoza: difuză, omogenă sau neomogenă, uneori cu numeroase, dar mici, arii de resorbție osoasă. Deși generalizată, afectează îndeosebi oasele solicitate funcțional. Sunt frecvente aspectele coloanei cu „vertebre de pește“ sau de atrofie a oaselor din articulația umărului.

Corticala oaselor lungi este subțiată și are uneori aspect lamelar.

Tulburările cardiace sunt frecvente și variate. Se pot constata:

- „dansul hilului”: pulsații ritmice, uni- sau bilaterale, ale hilului;
- amplitudini mari ale arcurilor vasculare;
- bombarea arcului arterei pulmonare;
- configurație mitrală;
- hipertrofia ventriculului stâng;
- inimă în formă de „bulă”;
- dilatația globală a cordului.

Electrocardiograma precizează tulburările de ritm sesizate clinic.

Tulburările digestive – examenul radiologic cu substanță de contrast evidențiază hiperkinezia tuturor segmentelor tubului digestiv:

- stomac hiperton, hiperkinetic, adesea imagine de clepsidră;
- duoden hiperkinetic;
- tranzit baritat accelerat, dar uniform de-a lungul intestinului subțire și gros.

Tulburări cardiace

În plus, pot fi consemnate:

- amplitudini crescute ale undelor P și Q, cu unda P de aspect mitral;
- unda T înaltă și ascuțită; unda Q profundă;
- deviere spre stânga a axului cardiac.

Fonocardiograma poate semnală:

- accentuarea zgomotelor;
- dedublarea zgomotului II;
- sufluri în diferite focare și timpi ai revoluției cardiace.

Ecocardiografia pune în evidență:

- raportul perioadei de prejecție (PEP)/ timpul total de ejeecție al ventriculului stâng (LVET) este scăzut;
- minut-volumul cardiac este crescut, putând ajunge la 5-11 litri.

- viteza de circulație este, de asemenea, crescută. QKd scade sub 180 ms.

Deregări ale metabolismului glicemic

Glicemia *à jeun* este normală, ușor crescută sau crescută.

Glicozuria: absentă sau prezentă.

Proba hiperglicemiei provocate *per os*: modificări în raport cu starea de alterare a pancreasului insulenic:

- curbă cu pantă abruptă în faza de hiperglicemie, cu valori care în prima oră cresc peste 160 mg%, iar în a 2-a oră scad sub 80 mg, pentru ca apoi, în următoarele ore, să oscileze cu vârfuri de hiper- și hipoglicemie din ce în ce mai atenuate, revenind la normal abia către a 5-a oră;
- curbă cu panta de hiperglicemie prelungită până în a 2-a sau a 3-a oră, cu valori maxime depășind 2 g% și cu reveniri spre normal lente, prelungite până către a 5-a oră.

Între aceste două tipuri de curbă se situează alte variante care denotă oboseala progresivă a pancreasului insular până la totală sa epuizare.

Alte tulburări metabolice posibile:

- colesterolul scăzut: trebuie luate în considerare numai scăderile sub 1,40 g%;
- acizii grași liberi crescuți;
- creatinina crescută;
- creatinurie;
- transaminazele serice: ușor crescute;
- hidroxiprolina: ușor crescută;
- hipomagneziemie;
- calcemia: normală sau ușor crescută.

Formula sanguină (leucocitară)

Leucopenie cu tendință la mononucleoză.

Metabolism bazal

Metabolism bazal crescut – se vor lua în considerație numai valorile care depășesc cu cel puțin 20% valoarea maximă normală.

Reflexograma ahiliană

Relaxarea rapidă a tendonului Ahile – de luat în considerație numai valorile sub 240 ms.

Semiologia de laborator a tiroidei

Hormonogeneza tiroidiană este crescută.

Iodul legat de proteine (PBI) depășește 8 $\mu\text{g}\%$ ml ($N = 4-8 \mu\text{g}\%$ ml).

Tiroxina serică totală și liberă (SiFT_4) dozată radioimunologic este, de asemenea, crescută ($> 13 \text{ mg/dl}$).

Triiodotironina totală și liberă (SiFT_3) dozată radioimunologic: crescută ($> 200 \text{ ng/dl}$).

Radioiodocaptarea tiroidiană (RIC): crescută, în special valorile la 2 ore ($> 30\%$).

Scintigrama tiroidiană: imagini de radiocaptare intensă, dar variat distribuită în economia glandei, în raport cu forma clinică a hipertiroidei.



Fig. 113. Sindromul exoftalmic în boala Graves-Basedow.

A. Tireotoxicoze cu hipertiroidie

I. Forme cu participarea întregului țesut tiroidian

Boala Graves-Basedow

Boala Graves-Basedow sau hipertiroidia exoftalmică se caracterizează prin :

- a) tireotoxicoză + hipertrofie tiroidiană (gușă difuză toxică);
- b) oftalmopatie infiltrativă exoftalmică (fig. 113, 114, 115, 116);
- c) mixedem pretibial;
- d) acropatie – hipocratism digital.

Tetrada nu este prezentă întotdeauna, adesea lipsesc mixedemul pretibial și acropatia, iar când apare, nu este simultană.

Etiopatogenie

În etiologia afecțiunii sunt implicați factori genetici (antigenul HLA-DRW 3 și antigenul Gm de pe IgG), iar factorii externi (cum sunt

stresul acut sau cronic ori infecțiile) pot declanșa boala la indivizii predispuși genetic. Patogenia bolii Graves-Basedow are la bază un mecanism autoimun care implică atât imunitatea celulară (scăderea limfocitelor T supresor și activarea limfocitelor T helper), cât și pe cea umorală (cu apariția anticorpilor caracteristici antireceptor TSH, numiți TRAb-TSH receptor antibody). Imunoglobulinele TRAb mimează acțiunea TSH, producând stimularea biosintezei de hormoni tiroidieni și creșterea tirocitului.

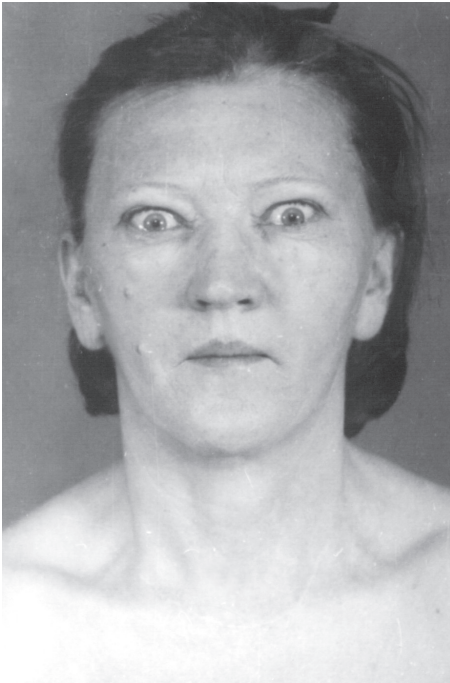
Substratul anatomomorfologic al oftalmopatiei tiroidiene autoimune este infiltrația limfoplasmocitară și mucopolizaharidică a mușchilor extrinseci ai globului ocular; aceștia se edemațiază și fibrozează și, ca urmare, se hipertrofiază și produc protruzia globilor oculari. Oftalmopatia este denumită infiltrativă pentru a se deosebi de manifestările



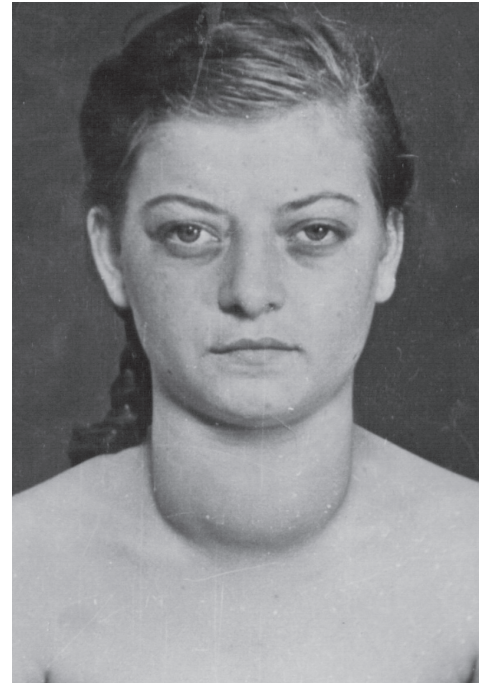
A



B



C



D

Fig. 114, A,B,C,D. Sindromul exoftalmic din boala Graves-Basedow.



Fig. 115. Boala Graves-Basedow – chemozis.



Fig. 116. Oftalmopatie Graves cu chemozis sever ocular ce pot apărea în orice formă de hipertiroidie datorită hipersimpaticotoniei (retracție palpebrală și lărgirea fantei palpebrale).

Semiologie clinică

Tulburări de motilitate ale globilor oculari

a. Fenomenele de tireotoxicoză, clinice și de laborator, intense și foarte intense, cu

evoluție rapidă spre organicizare, domină complicațiile cardiace (fibrilație, *flutter*, insuficiență cardiacă). Hipertrofia tiroidei din boala Graves-Basedow apare odată cu semnele de tireotoxicoză și este moderată (mijlocie sau mare), uniformă, globală, uneori predominantă la un lob, renitentă, cu dans vascular, freamăt, sufluri.

b. Modificările oculare sunt constante, multiple și caracteristice, devenind în ansamblul lor definitorii pentru forma clinică respectivă.

Semnele oculare se referă la: poziția globilor oculari în orbită, mișcările globilor oculari, ale pleoapelor, secreția glandelor lacrimale, acuitate vizuală.

Zona periorbitară

Semnul Jellinek – hiperpigmentația zonei periorbitare.

Edemul subpalpebral.

Globul ocular

Exoftalmia – protruzia globului ocular la valori care exoftalmometric depășesc 17-20 mm este bilaterală, simetrică sau predominantă la un ochi; excepțional este unilaterală.

Rezistența renitentă sau fermă la compresia globilor oculari.

Conjunctivă congestivă – congestie vasculară a conjunctivei, mai intensă spre marginea de circumscriere a pleoapelor.

Semnul Topolanski – congestie vasculară iradiind sub forma unui desen vascular în evantai din zonele de inserție a celor patru mușchi dreپți.

Semnul Moebius – asinergism de convergență a globilor oculari: limitarea uni- sau bilaterală a mișcărilor de adducție a globilor oculari.

Semnul Jendrassik – limitarea mișcărilor de rotație a globilor oculari.

Semnul plafonării – limitarea mișcării în sus a ochilor la un anumit prag.

Oftalmoplegie – incapacitatea ochilor de a executa mișcări.

Nistagmus – mișcări sacadate ale globilor oculari în deplasarea lor rotatorie, în plan orizontal sau vertical.

Semne palpebrale

Edem palpebral.

Semnul Rosenbach – tremurul pleoapelor, care devine mai evident când pleoapele sunt pe jumătate închise.

Semnul Stellwag-Dalrymple – retracția pleoapei superioare determinând asinergismul oculo-palpebral; coborârea pleoapei superioare rămâne în urma globului ocular în timpul mișcării acestuia în jos.

Asinergism oculo-frontal – absența contracției mușchiului frontal în mișcarea în sus a ochiului și pleoapei.

Lagofthalmia – spasm retractil al pleoapei superioare, făcând imposibilă închiderea ochilor.

Glandele lacrimale

Hipersecreție lacrimală, făcând ochii să fie sclipitori, lucioși și determinând clipitul rar (semnul Stellwag) sau, din contră, clipitul des.

Tulburări de vedere

Tulburările de vedere alcătuiesc semne subiective care pot însoți semnele oculare descrise.

– Ambliopia reprezintă diminuarea acuității vizuale până la pierderea totală, dar reversibilă, a vederii.

– Diplopia – vedere dublă.

Astenopia de acomodare – „oboseala privirii“.

– Senzația de corp străin în ochi.

– Fotofobia.

Firește, nu toate semnele oculare descrise se întâlnesc simultan la același bolnav. De regulă, sunt prezente exoftalmia și unele dintre semnele care exprimă modificările tonusului musculaturii intrinseci a globului ocular și pleoapelor. De asemenea, multe dintre semnele descrise nu sunt decât gradații ale unuia și aceluiași semn, intensificat prin agravarea bolii; consecințele agravării tulburărilor oculare sunt: leziuni ale corneei (keratite, ulceratii, perforare), chemozis, expulzia globului ocular din orbită.

c. Mixedemul pretibial (dermatopatia infiltrativă) apare la mai puțin de 10% dintre pacienți și reprezintă infiltrația dură a țesutului subcutanat la nivelul feței anterioare a gambelor și dorsale a picioarelor, în placcarde violacee-roșii-portocalii sau brune, confluențe sau nu, pruriginoase sau nu. Prezența sa exclude formal caracterul primitiv – primar al hipertiroidiei. Acest semn este însoțit, în general, de exoftalmia Graves.

d. Acropatia tiroidiană este reprezentată de hipocratismul digital (clubbing) și de osteoartropatie hipertrofică, apărând la degetele de la mâini sau de la picioare.

Semiologia de laborator

Radioiodocaptarea tiroidiană este foarte crescută (turnover crescut) după 2 ore și/sau după 24 ore, iar scintigrafic se desenează tiroida mărită de volum, cu distribuție uniformă a iodului captat (fig. 117*).

Valorile plasmatiche ale tiroxinei (totală și liberă) și triiodotironinei (totală și liberă) sunt crescute, iar TSH-ul este supresat (0,03mU/ml).

Prezența TRAb (anticorpi antireceptori ai TSH-ului, cu efect stimulator) cât și a LATSP-protectori (imunoglobuline care previn neutralizarea LATSP) sunt patognomice pentru boala Graves-Basedow; acești anticorpi sunt

din clasa IgG și trec bariera fetoplacentară. Nivelul TRAB nu se poate corela cu evoluția bolii, fiind util atunci când există exoftalmie uni- sau bilaterală neînsoțită de tireotoxicoză. Anticorpii antiperoxidază (ATPO) sunt prezenți la peste 90% dintre pacienți și nu sunt specifici.

Gușa basedowiată

Se caracterizează prin *gușă preexistentă*, până la un moment dat *eutiroidiană*, pe fondul căreia apar semnele caracteristice bolii Graves-Basedow.

În consecință, semnele de tireotoxicoză și cele oculare sunt asemănătoare celor descrise în boala Graves-Basedow. Ceea ce o individualizează ca formă clinică este semiologia clinică și de laborator a gușii:

- hipertrofia corpului tiroid poate atinge dimensiuni foarte mari și se poate complica cu tulburări mecanice de compresiune.

Gușa este global mărită și asimetrică, de consistență renitentă, uniformă.

Scintigrafia arată captare uniformă și intensă.

Gușa basedowiată se dezvoltă pe o gușă endemică preexistentă.

Hipertiroidia prin exces de TSH

S-au descris cazuri de hipertiroidie de cauză hipofizară, prin secreție excesivă de TSH singular sau asociat cu alți tropi, sau prin rezistența TSH endogen (la hormonii tiroidieni).

Semnele clinice și de laborator ale tireotoxicozei se asociază cu elemente ale sindromului tumoral sau ale tropilor asociați.

Hipertiroidia de cauză hipotalamică – prin TRH crescut – este o posibilitate nedemonstrată încă.

Deci, există trei forme de hipertiroidie dependente de TSH:

- Adenomul hipofizar secretant de TSH leziune autonomă, rară, primar hipofizară, caracterizată funcțional prin exces de TSH (hipertiroidie cu gușă difuză) și morfologic prin sindromul tumoral hipofizar.

- Sindromul secreției inadecvate de TSH determinat de rezistența hipofizară selectivă la feedback-ul exercitat de hormonii tiroidieni este o boală familială sau sporadică, cu transmitere autozomal dominantă, caracterizată prin hipersecreție de TSH, deși nivelurile circulante de hormoni tiroidieni sunt crescute.

- Sindromul de hipersecreție ectopică de TRH determină hipertonia tireostatului, tireotoxicoză cu gușă difuză; are un caracter teoretic, fiind luată în discuție în patogenia adenomului secretant de TSH.

Hipertiroidia paraneoplazică (secreție ectopică de substanțe asemănătoare cu TSH)

Neoplasmele, și în special coriocarcinoamele, mola hidatiformă și neoplasmul testicular de tip embrionar, producând HCG (gonadotrofină corionică umană), substanță asemănătoare structural și parțial funcțional hormonului tireotrop hipofizar (TSH), stimulează tiroida prin receptorul de TSH, determinând fenomene clinice de tireotoxicoză, de intensitate variată, de obicei ușoare, în contrast cu valorile hormonale adesea excesive și absența gușii. Nu există explicație a discordanței. Marker-ul este reprezentat de nivelul crescut al HCG.

Tireotoxicoza prin activarea intrinsecă a receptorului de TSH

În acest caz, pacienții prezintă gușă difuză toxică, semn neînsoțit de exoftalmie sau de mixedem pretibial. TSH este supresat, valorile T_4 și T_3 sunt crescute, TRAB absent, iar în

tiroidă nu se găsește infiltrat limfoplasmocitar. Se consideră că etiologia bolii este activarea intrinsecă (genetică, familială) a receptorului de TSH.

Hashitoxicoza

Această formă de tireotoxicoză se poate dezvolta pe parcursul evoluției tiroiditei limfocitare cronice Hashimoto, în care pot co-exista anticorpi antitiroidieni (antiperoxidază, antitireoglobulinici), dar și anticorpi care stimulează receptorul de TSH (TRAb); în general, este o formă autolimitantă de tireotoxicoză, boala Hashimoto evoluând ulterior cu hipotiroidie. În această formă gușa poate fi difuză la debut, dar are tendința la nodularizare, având o consistență mai fermă.

II. Forme cu participarea parțială a țesutului tiroidian

Gușa multiheteronodulară toxică

Este o formă de hipertiroidie cu următoarele caracteristici:

- Tireotoxicoza cu semne clinice și de laborator de la moderate până la intense, apărute de regulă după vârsta de 50 de ani.

Datorită vârstei bolnavilor, tabloul clinic al tireotoxicozei este dominat de manifestările cardiovasculare.

- Gușa cu următoarele particularități: hipertrofie de volum mare sau foarte mare, preexistentă apariției fenomenelor de tireotoxicoză.

Hipertrofia poate fi totală și simetrică sau poate predomina la un lob.

Gușile mari se asociază cu tulburări mecanice de compresiune.

Suprafața gușii este neregulată, lăsând să se palpeze formațiuni nodulare, de obicei multiple, mici sau mari, renitente.

Scintigrama tiroidiană: captare neuniformă a iodului marcat; zone circumscrise hipercaptante, alternând cu zone circumscrise hipo- sau acaptante, toate pe un fond normo- sau hipocaptant.

Adenomul toxic tiroidian (Plummer)

Este o formă clinică de hipertiroidie caracterizată prin:

- fenomene de tireotoxicoză foarte intense sau paroxistice, cu evoluție rapidă spre organicizări de tipul cardiopatiilor și al dereglărilor metabolice, cu pierdere mare în greutate, până la cașexie;
- formațiune nodulară tiroidiană de mărimi apreciabile, interesând o porțiune dintr-un lob sau un lob în totalitate, circumscrisă, renitentă;
- scintigrafia tiroidiană stabilește că formațiunea nodulară depistată clinic este hipercaptantă, contururile sale detașându-se net de restul parenchimului glandular care apare șters sau acaptant („nodul cald“) (fig. 118*); mai poartă și numele de nodul autonom toxic datorită independenței sale de TSH-ul endogen;
- hormonologic, se poate constata discordanța între valorile crescute ale T_3 și T_4 și valorile excesive ale PBI-ului prin producerea, la nivelul adenomului, de iodoproteine ne hormonale.

B. Tireotoxicoza fără hipertiroidie

a. Tireotoxicoze prin țesut tiroidian ectopic

Sunt tireotoxicoze rare, datorate unui exces de hormoni secretați de țesutul tiroidian situat în afara tiroidei cervicale.

– *Struma ovarii* se caracterizează prin:

- semne clinice și de laborator tipice tireotoxicozei;
- tiroida cervicală de volum normal, hipo- sau acaptantă;
- iodocaptarea ovariană pozitivă;
- examenul ginecologic evidențiază hipertrofia ovariană de mărime variabilă, de obicei unilaterală, care, la examenul morfopatologic, se dovedește a fi ori o tumoră alcătuită exclusiv din țesut tiroidian, ori un chist dermoid în compoziția căruia, alături de alte variații de țesuturi teratomice, există și țesut tiroidian. Semnalăm adesea asocierea tumoră ovariană – ascită.

– *Metastaze hiperfuncționale ale unui carcinom tiroidian folicular.*

b. Prin aport exogen de hormoni tiroidieni

Tireotoxicoza iatrogenă și factitia

Tireotoxicoza iatrogenă, sau artificială, este o intoxicație exogenă a organismului cu hormoni tiroidieni.

Consumul abuziv de preparate tiroidiene (hormoni tiroidieni, extrase de tiroidă, pulbere de tiroidă etc.) determină fenomene de tireotoxicoză din care, firește, lipsesc: hipertrofia tiroidei și exoftalmia; iodocaptarea tiroidiană este blocată și scintigrama tiroidiană nulă, TSH scăzut, T_3 și T_4 crescuți.

c. Prin distrugerea țesutului tiroidian funcțional

Aceasta este urmată de evacuarea masivă și brutală a depozitelor de hormoni tiroidieni.

1. Tireotoxicoza din tiroidite

Tiroiditele acute, subacute și cronice se pot asocia, pe o perioadă scurtă a evoluției lor, cu

fenomenele de hipertiroidism. În aceste cazuri, la tabloul clinic se adaugă:

- fenomene de tiroidită specifice fiecărei forme clinice (v. *Tiroiditele*);
- fenomene de tireotoxicoză frustă: de intensitate moderată și pasagere.

În tiroiditele acute și subacute, fenomenele de tireotoxicoză însoțesc debutul tiroiditei, așa-zisa tireotoxicoză tranzitorie, cu o durată de 4-6 săptămâni; sunt urmate în scurt timp de insuficiență tiroidiană și apoi de *restitutio ad integrum*.

2. Tireotoxicoza din neoplasmul tiroidian

Neoplasmul tiroidian asociază uneori fenomene fruste de hipertiroidie, datorate distrugerii tiroidei. Tabloul clinic este însă dominat de simptomatologia loco-regională de neoplazie (v. *Neoplasmul tiroidian*).

d. Tireotoxicoza indusă de iod

Semnalăm, de asemenea, hipertiroidia indusă de iod (iod-Basedow) în zonele carentate de iod, după 6-12 luni de administrare a produselor iodate. Hipertiroidia este de obicei tranzitorie. După folosirea substanțelor iodate de contrast și mai ales după amiodaronă, care conține 75 mg de iod pe comprimat, tireotoxicoza poate apărea printr-un mecanism de tiroidită (vezi tiroiditele).

Se descriu și tireotoxicoze cu funcție tiroidiană normală în cazul:

- a) creșterii conversiei periferice a T_4 în T_3 , prin exces de 5' monodeiodinază,
- b) prin exces al receptorilor de T_4 și de T_3 .

În aceste cazuri, clinica sugerează existența tireotoxicozei, în timp ce testele sistemului hipotalamo-hipofizo-tiroidian sunt normale.

Hipertiroidia în raport cu vârsta

Terenul, determinat de complexități neuroendocrine și metabolice caracteristice

vârstei, face ca hipertiroidia să prezinte unele particularități legate de vârsta apariției.

Hipertiroidia neonatală

Apare de obicei la copii născuți din mame cu boala Basedow, afecțiunea având adesea caracter tranzitoriu.

Simptomatologia clinică este moderată în ceea ce privește tireotxicoza, oftalmopatia dominând tabloul clinic.

Mamele acestor copii au, de regulă, nivelurile ridicate ale TRAb-ului.

Hipertiroidia copilului

Tabloul clinic este dominat de tulburările neuropsihice, cardiace și metabolice.

Hipertrofia tiroidiană este, în majoritatea cazurilor, primitivă și moderată.

Forma clinică cea mai comună este hipertiroidia frustă, rareori boala Basedow.

Uneori este influențat procesul de creștere : un puseu scurt de accelerare a creșterii, urmat de încetinirea ei precoce și închiderea carti-

lajelor de creștere. Rareori copiii scad în greutate.

Hipertiroidia bătrânului

Simptomatologia hipertiroidiei este deseori disociată, apărând ca tulburare de sistem sau aparat. Astfel, se poate manifesta ca:

- tulburare dominant cardiacă, uneori fiind unica manifestare a bolii, denumită forma atipică: tulburări de ritm (fibrilație atrială), insuficiență cardiacă etc.;
- tulburare dominant digestivă: anorexie, hiperdefecație, pierdere importantă în greutate etc.;
- tulburare dominant neuropsihică, evocând involuția însoțită de depresie, apatie etc.;
- asociată frecvent cu una sau mai multe boli netiroidiene.

În tabelul X sunt redate concordanțele și discordanțele dintre formele clinice de hipertiroidie:

Tabelul X

Concordanțe și discordanțe între formele clinice de hipertiroidie

Forma clinică	Intensitatea tireotoxicozei	Semne oculare	Gușa	Alte semne
Hipertiroidia frustă	+	+	Primitivă / preexistentă Vol. = variabil Consist. = variabilă	RIC = + Scintigr. = uniformă T ₂ , T ₄ = 0
Boala Graves-Basedow	++	+++	Primitivă Vol. = moderat Consist. = renitentă, uniformă	RIC = ++ Scintigr. = uniformă T ₂ , T ₄ = ++ LATS = +
Gușa Graves-Basedow	++ / +++	+ / -	Preexistentă Vol. = variabil Consist. = renitentă, uniformă	RIC = ++ Scintigr. = uniformă T ₂ , T ₄ = ++

Tabelul X (continuare)

Forma clinică	Intensitatea tireotoxicozei	Semne oculare	Gușa	Alte semne
Gușă multihetero-nodulară toxică	++	+++	Preexistentă Vol. = variabil Consist. multinodulară	RIC = ++ Scintigr. = neunif. noduli calzi + noduli reci $T_2, T_4 = ++$
Adenomul toxic tiroidian	+++	–	Primitiv/Preexistentă Vol. = variabil Consist. = ferm.	RIC = +++ Scintigr. = nodul hipercaptant $T_2, T_4 = +++$
T_2 - tireotoxicoză	++	+	Preexistentă Vol. = variabil Uniformă/ multinodulară	PBI = N $T_4 = N$ $T_2 = ++++$
T_4 - tireotoxicoză	+	–	Absentă sau preexistentă Vol. = variabil Uniformă/ multinodulară	$T_4 = ++$ $T_2 = N$
Prin exces TSH	+	–	Prezentă, uniformă moderată	TSH = + $T_2 + T_4 = +$ Modif. selare
Tiroiditele	±	–	Primitivă/Preexistentă Sensibilă spontan/ palpare	VSH = +++ $T_2, T_4 = +$
Neoplasmul tiroidian	±	–	Gușă dură, aderentă Ganglioni loco-regionali	
Paraneoplasmul	±	–	Ades absentă Rar moderată	RIC = ++ Scintigr. = uniformă $T_2, T_4 = ++$
Iatrogen	± / +/ ++	+/ –	Absentă (factice) Prezentă, uniformă sau polinodulară (cu iod Basedow)	RIC = nulă Scintigr. = nulă $T_2, T_4 = +$

+ moderat
++intens

+++ foarte intens
– absent

Vol. = volum
Consist. = consistentă

Valoarea diagnostică a semnelor în hipertiroidie

A. Semne ce exprimă creșterea metabolismului

astenie	90%
termofobie	90%
transpirații	90%
slăbire	85%
sete	65%

polifagie	65%
creștere ponderală	2%

B. Semne cardiace

tahicardie	98%
palpitații	90%
dispnee	75%
fibrilație atrială	15%

C. Gușă

sufiu	99%
thryl sistolic	77%

D. Semne oculare

retracție palpebrală	70%
exoftalmie adevărată (Basedow 100%)	50%
hiperlacrimație, senzație de disconfort ocular	54%

E. Semne digestive

tranzit accelerat	33%
-------------------	-----

F. Semne nervoase și musculare

nervozitate	99%
tremurături	95%
tulburări de somn- insomnii	82%
fenomene miasteniforme	75%

G. Semne diverse

vitiligo	7%
prurit	2%
ginecomastie	1%

CRIZA TIREOTOXICĂ (ENCEFALOPATIA TIREOTOXICĂ)

Accidentul acut ce poate apărea în cursul evoluției tireotxicozei, după boli intercurrente (infecții), stresuri, tratamente incomplete sau întrerupte, ori după cura chirurgicală fără pregătire prealabilă, a fost descris în 1935 de Zondek sub denumirea de „encefalopatie tireotoxică“.

Simptomatologia este consecința intoxicației masive și bruște cu hormoni tiroidieni a întregului organism, în special a sistemului nervos central, asociată cu prăbușirea funcției corticosuprarenalei.

Semiologia clinică

Tulburări somato-viscerale:

- tegumentele sunt intens colorate, roșii, transpirate;
- hipotonie musculară extremă;
- accentuarea fenomenelor oculare;
- creșterea bruscă a volumului tiroidei;
- dispnee;
- hipertermie – cu valori foarte mari – valori ale temperaturii de 41° - 42° sunt obișnuite;
- tulburări digestive cu: dureri abdominale difuze, grețuri, vărsături, scaune frecvente (12-13/zi), subicter sau icter, hepatomegalie;
- tulburări cardiovasculare: modificări de ritm severe, tahicardie (150-200 bătăi pe minut), fibrilație atrială; inițial

hipertensiune arterială cu valori mari, urmată de prăbușire tensională, colaps vascular.

Tulburările neuropsihice domină tabloul clinic, ceea ce îndreptățește numele de encefalopatie tireotoxică:

- agitație psihomotorie extremă;
- halucinații (auditive, vizuale);
- stări delirante;
- stări confuzionale.

La bătrâni se poate manifesta cu:

- hipotonie generalizată;
- apatie;
- stare de prostrație;

Dacă nu se aplică tratamentul adecvat, boala evoluează rapid către exitus.

Principii, metode și mijloace terapeutice ale tireotxicozei

Tratamentul tireotxicozei cu hiperfuncție tiroidiană

În principiu, tratamentul are drept scop:

- anularea producției excesive tiroidiene;
- combaterea circulației și a efectelor viscerale și metabolice ale hormonilor tiroidieni.

Procedeele terapeutice, în final, au drept consecință tiroidectomia, care se realizează prin mijloace:

- chimice;

- radioizotopice;
- chirurgicale – tiroidectomia *in situ*.

La alegerea tipului de tiroidectomie, controversată și dificilă, se ține seama de anumiți factori:

- extratiroidieni: vârstă, condiții de viață, teren individual;
- tiroidieni: gravitatea tabloului clinic al hipertiroidiei și dimensiunea gușii.

Tiroidectomia chimică

Se realizează cu ajutorul antitiroidienelor de sinteză (ATS), care pot fi:

- anioni monovalenți;
- derivați de tiouree și imidazol.

Anionii monovalenți – perclorați și tiocianați – amendează biosinteza tiroidiană blocând captarea iodului. Folosința lor este limitată, deoarece: necesită doze mari și prezintă efecte adverse (toxice) serioase: sindrom nefrotic, anemie aplastică ireversibilă etc.

Derivații de tiouree și imidazol (tabelul XI) își manifestă acțiunea antitiroidiană prin:

• deprimarea sistemului enzimatic al peroxidazelor ce anulează următoarele etape ale biosintezei: oxidarea iodului, formarea tirozinelor și a tironinelor;

• inhibarea conversiei periferice a T_4 în T_3 (a procesului de monodeiodare).

De semnalat că doar PTU are și efect semnificativ periferic, inhibând conversia T_4 în T_3 .

Indicații:

- formele de hipertiroidie cu hiperfuncție globală tiroidiană;
- copii, adolescenți, persoane sub 40 de ani, atunci când nu este utilă, dorită sau posibilă tiroidectomia chirurgicală sau izotopică.

Dozele de ATS recomandate la copii vor fi adaptate vârstei și gravității bolii (de exemplu, PTU 6-7 mg/kilocorp/24 ore; aceeași porție se păstrează și la celelalte preparate), iar efectul lor va fi controlat din 6 în 6 luni prin aprecierea vârstei osoase – normalizarea maturării –, a dozelor de T_3 , T_4 , TSH, a hilogramei etc.;

Tabelul XI

Substanțe antitiroidiene de sinteză

<i>Produs</i>		<i>Doza de atac</i>	<i>Doza de susținere</i>	<i>Doza de întreținere</i>
		<i>8-12 săptămâni</i>	<i>următoarele 2-6 luni</i>	<i>până la 24-26 luni</i>
Derivați de tiouracil	Metiltiouracil (MTU-alkiron, methiacil)	500-600 mg/zi (2 tab. x 50 mg la 4 ore)	300-400 mg/zi	200 mg/zi
	Propiltiouracil (PTU)			
	Benziltiouracil (BTU)	300-400 mg/zi (2 tab. x 25 mg la 4 ore)	200 mg/zi	100 mg/zi
		300-400 mg/zi (2 tab. x 25 mg la 4 ore)	200 mg/zi	100 mg/zi
Derivați de imidazol	Carbimazol (Neo-mercazol)	50-60 mg/zi (2 tab. x 25 mg la 4 ore)	30 mg/zi	10-15 mg/zi
	Metimazol (MMI) (metabolitul activ al carbimazolului)	50-60 mg/zi (2 tab. x 25 mg la 4 ore)	30 mg/zi	10-15 mg/zi
	Metilmercaptomidazol	100-120 mg/zi (2 tab. x 25 mg la 4 ore)	30 mg/zi	20 mg/zi

- vârstnici, peste 60-65 de ani, cu status morbid precar;
- tuberculoză pulmonară;
- alergii severe la iod.

Contraindicații:

- gușile nodulare sau polinodulare;
- gușile retrosternale, plonjante (care dau fenomene de compresie);
- boli de sânge: anemie, leucopenie, trombocitopenie;
- starea de graviditate (contraindicație relativă);
- alăptatul.

Inconveniente și reacții adverse ale terapiei cu ATS

- durata tratamentului prelungită la 24-36 de luni;
- adesea, după a 10-a zi de tratament, pot apărea erupții cutanate de tip maculopapular sau urticarian, însoțite de frison, artralgii și mialgii sau evidențierea unor reacții de hipersensibilizare fără corespondent preterapeutic clinic de tipul lupusului eritematos sistemic;
- tulburări digestive frecvente, diverse și adesea pasagere; rar, se citează icter prin hepatită toxică medicamentoasă sau colestază;
- se mai citează: limfadenopatie, edeme, psihoze, alopecie, epuizare adrenală.

Cea mai severă și mai frecventă reacție adversă este deprimarea hematopoiezei – leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, purpură trombocitopenică.

Cel mai des, fenomenele se declanșează la 3-4 săptămâni de la administrarea agentului antitiroidian, dar pot apărea oricând în cursul terapiei, fapt ce motivează controlul bilunar, în special al formulei leucocitare.

Se impune întreruperea ATS în următoarele condiții:

- numărul leucocitelor scade sub 4 000, iar al granulocitelor, sub 50%;
- numărul leucocitelor este normal, dar formula este alterată (polinuclearele scăzute în jur de 25%);

Tratamentul cu ATS necesită, deci, un control clinic, hormonal (dozarea T4-T3 și TSH) și hepatologic periodic, o cooperare continuă medic-bolnav, un joc al dozelor eficient, dezi-derate indispensabile combaterii complicațiilor și/sau recidivelor.

Menționăm că ATS asigură o vindecare de durată sau completă în 60-70% dintre cazuri; în celelalte cazuri se semnalează reșute după câteva luni sau ani.

Antitiroidienele de sinteză folosite mai mult la noi în țară sunt:

- Carbimazol – tablete a 5 mg;
- Thyamazol – tablete a 5,10 și 20 mg;
- Metiltiouracilul – tablete a 50 mg.

Tiroidectomia cu izotopi

Folosirea iodului radioactiv realizează o radioterapie internă electivă și activă asupra țesutului tiroidian, ce are drept rezultat distrucția și inhibarea reproducerii celulelor tiroidiene.

Este o metodă cu largă indicație, bine tolerată, avantajoasă, economică, simplă și eficientă, urmată de complicații minime.

Doza de ^{131}I este variabilă, cu administrare unică sau repetată, în funcție de dimensiunea tiroidei și de intensitatea fenomenelor funcționale, între 80 μCi și 160 μCi /per gram de țesut tiroidian, ceea ce realizează valori între 7 și 20 mCi (echivalent cu 4-8 000 r), în medie 12 mCi.

Indicații:

- hipertiroidismul după vârsta de 40 de ani (depășirea perioadei reproductive),

- care nu necesită intervenție chirurgicală și care nu a putut fi controlat cu tratament exclusiv medicamentos;
- hipertiroidismul ce însoțește o gușă recidivată sau cu o oftalmopatie agravată de administrarea drogurilor anti-tiroidiene;
- adenoamele autonome cu hipertiroidism în care rezecția chirurgicală nu este indicată sau acceptată;
- hipertiroidismul persoanelor în vârstă, în special cu maladii cardiace decompensate, la care se impune un efect rapid, iar intervenția chirurgicală nu este posibilă.

Contraindicații:

- cazurile cu indicație chirurgicală per primam;
- bolnavii sub vârsta de 40 de ani, în special de sex feminin, care își doresc copii, pentru evitarea riscurilor genetice pe termen lung (contraindicație relativă – o serie de studii arată că riscul genetic este asemănător procentual cu cel din rândul populației generale);
- copii cu hipertiroidism datorită tendinței formării tumorilor tiroidiene maligne sau a altor leziuni nodulare, ca urmare a expunerii la radiații beta, dar mai ales a consecințelor asupra creșterii și dezvoltării psihointelectuale dată de hipotiroidismul indus;
- femeia gravidă (acțiunea asupra fătului).

Complicații:

- criza tireotoxică acută, în special la subiecții nepregătiți cu antitiroidiene și tratați cu doze mari de radioiod;
- apariția imediată, în primele 2-3 săptămâni, a tiroiditei de irradiație, cu

accentuarea fenomenelor clinice ce necesită asocierea terapiei cu ATS;

- inducerea timpurie sau tardivă a insuficienței tiroidiene primare, complicație direct proporțională cu doza de radioiod folosită (între 20 și 70%).

Efectul tratamentului cu ^{131}I este sesizabil după câteva săptămâni și se conturează la 3-6 luni după administrare. Este motivația continuării medicației cu ATS în doze regressive, începând cu a 3-a - a 4-a zi de la administrare, circa 6 luni.

În eventualitatea hipotiroidismului iatrogen, devine necesară substituția tiroidiană.

Unii autori consideră că atât contraindicațiile, cât și complicațiile tratamentului cu ^{131}I sunt relative și de importanță minoră, aplicând acest mijloc terapeutic în masă, aproape la orice vârstă și chiar ca tratament ambulatoriu.

Noi suntem adepții terapiei controlate, pe grupe de vârstă, în doze mici, eventual repetate în funcție de necesități, evitând hipotiroidismul indus. Prin această metodă putem controla și remite atât tireotoxicoza, cât și gușa.

Tiroidectomia chirurgicală

Terapia chirurgicală a hipertiroidismului este o metodă sigură, eficientă, rapidă și cea mai lipsită de recidive.

După o pregătire adecvată, se practică, de către un chirurg cu experiență, tiroidectomia subtotală, largă.

Indicații:

- hipertiroidia cu gușă însoțită de semne locale de hipervascularizație și fenomene de compresie (prin dimensiune sau topografie – guși retrosternale sau plonjante);
- hipertiroidia cu sau fără gușă care nu poate fi controlată medicamentos (de

exemplu, în timpul sarcinii) sau când nu există cooperare de durată a bolnavului);

- hipertiroidia cu sau fără gușă, care necesită o remisiune rapidă și definitivă având în vedere rațiunea unei existențe normale, la bolnavii care nu acceptă durata terapiei cu antitiroidiene;
- hipertiroidismul cu guși multinodulare sau uninodulare autonome la care este contraindicat tratamentul cu izotopi.

Contraindicații:

- hipertiroidia cu gușă mică, accesibilă tratamentului medicamentos;
- hipertiroidia cu oftalmopatie endocrină evolutivă nestabilizată;
- hipertiroidia ce acompaniază o gușă recidivată (contraindicație relativă).

Complicații:

- lezarea directă (distrugerea mecanică intraoperator) a paratiroidelor cu criză de tetanie acută în timpul sau imediat după operație, sau indirectă (vasculo-iscemică) cu apariția fenomenelor de tetanie, cu agravarea progresivă și manifestări acute la aproximativ 2-3 săptămâni de la intervenția chirurgicală;
- interesarea uni- sau bilaterală, parțială sau totală a nervilor recurenți, cu apariția disfoniei tranzitorii sau definitive;
- criza acută tireotoxică prin intoxicație brutală cu hormoni tiroidieni, consecința lipsei de pregătire preoperatorie;
- accentuarea eventualei oftalmopatii preexistente, nestabilizată terapeutic;
- insuficiența tiroidiană imediată sau tardivă, direct proporțională cu cantitatea de țesut tiroidian exclus sau în eventualitatea unor procese autoimune asociate.

Pregătirea pentru tiroidectomie necesită:

- remiterea sau staționarea exoftalmiei;
- asigurarea unui status funcțional eutiroidian prin folosirea unor doze mari de ATS;
- după stabilirea stării de eutiroidie se scad dozele de iodură de potasiu sau lugol, pentru diminuarea vascularizației și friabilității, chiar apariția fenomenelor de fibrozare tiroidiană (fenomene induse de ATS);
- imediat preoperator (cu 2-3 zile înainte) se întrerupe ATS și se continuă administrarea iodurilor. Prolungirea acestei etape poate fi periculoasă prin reacumularea hormonilor tiroidieni ce pot duce la criză acută în timpul actului operator.

Medicația antitiroidiană adjuvantă

Iodul, cel mai vechi antitiroidian folosit, își are motivația administrării prin:

- acțiunea rapidă de inhibare a mecanismelor intratiroidiene de eliberare a hormonilor, dar și fenomenul Wolff-Chaikoff acut – inhibarea organificării iodului;
- diminuarea vascularizației tiroidiene;
- menținerea țesutului tiroidian în repaus sau chiar involuția sa prin distensia coloidală a foliculilor, descuamarea epiteliului și degenerarea granulogăsoasă endoveziculară și invadarea histiocitară cu accentuarea proceselor de colagenizare și fibrozare.

Contraindicația este faptul că se creează un rezervor potențial pentru excesul ulterior de hormoni eliberați.

Din aceste motive, folosirea sa este limitată la bolnavii ce necesită o ameliorare rapidă a tireotoxicozei (în special la cei în precriză

tireotoxică), precum și la cei pregătiți pentru intervenție chirurgicală.

Iodul este administrat cel mai frecvent sub formă de soluție saturată de iodură de potasiu (SSKI) sau sub formă de lugol forte:

Rp/	Iod metaloid	1g
	Iodură de potasiu	2 g
	Apă bidistilată	20 cc

care conține 126 mg iod per mililitru (1 ml = 10 picături), 1 pic. SSKI = 6 pic. lugol.

În general, iodul se administrează concomitent cu antitirodiennele de sinteză, deoarece asigură: inhibarea rapidă dar și în timp a biosintezei hormonale, reducerea masivă a gradului de înmagazinare și îmbogățire a depozitelor de iod din tiroidă.

Cantitatea precisă de iod nu este stabilită și poate varia de la individ la individ; se administrează de obicei 3-5 picături de 3 ori pe zi, cantitate apreciată ca eficace pe baza experienței acumulate.

Terapia cu iod necesită un anumit timp de administrare și o întrerupere lentă, prin scădere progresivă, pentru a nu da posibilitatea unei goliri accelerate a depozitelor hormonale.

Ca tratament preoperator, durata de 7-21 de zile de administrare pare a fi suficientă.

Blocanți β -adrenergici

Propranololul – în doze de 80-200 mg/24 ore – este o medicație adjuvantă importantă în hipertiroidism prin capacitatea sa:

- simpatolitică cu ameliorarea tahicardiilor, aritmiilor, eretismului vascular, scăderea consumului de oxigen al mușchiului cardiac, a tremorului, a manifestărilor oculare;
- blocarea conversiei periferice a T_4 și T_3 .

Contraindicații:

- bloc atrioventricular;
- astm bronșic;
- ulcer gastrointestinal;

- insuficiență cardiacă;
- femeia gravidă (bradicardie fetală și întârzierea creșterii) etc.

Rezerpina și Guanetidina – blocați adrenergici ce duc la depleție de catecolamine – au o utilizare restrânsă, fiind necesare în lipsa Propranololului sau în cazul asocierii hipertiroidismului cu hipertensiune arterială severă, esențială sau renală. Hipotensiunea posturală și tulburările digestive le limitează utilizarea. Cu aceleași efecte se pot folosi și alte β -blocante la doze active echivalente Propranololului.

Preparatele de litiu

Sunt recomandate în tratamentul hipertiroidismului, deoarece:

- au capacitatea de a interfera conversia T_4 în T_3 ;
- diminuează eliberarea hormonilor tiroidieni;
- au acțiune imunomodulatorie – stimulează leucopoieza, împiedică reducerea numărului leucocitelor.

Dozele folosite se situează între 600 și 1200 mg/zi, durata tratamentului fiind condiționată de menținerea unei litemii serice între 0,6 și 1,6 mEq/l (la valori mai mari apar fenomene secundare severe).

Este indicat în asociere cu ATS sau post radioiod, dar mai ales singur, în hipertiroidismele cu leucopenie indusă de ATS.

Ca o complicație frecventă, se citează diabetul insipid nefrogen tranzitoriu.

Se utilizează:

- Lithium carbonate (Polfa-Polonia) – tab. a 250 mg.
- Carbonat de litiu (I.M.B.), etc.

Glucocorticoizii

În tratamentul tireotoxicozei din formele cu hiperfuncție tiroidiană utilizarea glucocorticoizilor își are motivația în:

- scăderea secreției de TSH prin feedback negativ nespecific;
- interferarea parțială a biosintezei și secreției hormonilor tiroidieni;
- creșterea capacității de anihilare a deiodării periferice a T_4 în T_3 (efect semnalat și în corticoterapia din alte boli);
- imunosupresia limfocitelor T helper și diminuarea sintezei de imunoglobuline simulatoare a receptorului de TSH (în boala Graves-Basedow).

Efectele enumerate necesită doze mari de glucocorticoizi:

- prednison sau prednisolon 30-50 mg/zi până la 1 mg/kgC;
- dexametazon 6-8 mg/zi.

Procedeele terapeutice antitiroidiene enumerate vor fi asociate cu un tratament susținut cu *hipnotice, sedative și tranchilizante*, ce caută să corecteze multitudinea și intensitatea tulburărilor neuropsihice, în special a insomniei.

Pornind de la ideea că antitiroidienele pot provoca, prin excesul de TSH realizat prin blocarea hormonogenezei tiroidiene, o reacție masiv gușogenetică și exoftalmogenă, asocierea cu hormoni tiroidieni pare logică.

Această asociere are loc doar în condițiile unui echilibru sigur și controlabil al funcției tiroidiene și este urmat de diminuarea gușii și neapariția sau diminuarea exoftalmiei. Este indicat în special în tratamentul preoperator (tabelul XII).

Tratamentul igieno-dietetic

Reprezintă o terapie adjuvantă, obligatorie și de durată; constă în repaus fizic prelungit, evitarea stresurilor psihice cu scoaterea bolnavului din medii conflictuale, evitarea căldurii excesive, a expunerii la soare, a curelor heliomarine, a curelor de altitudine (peste 800 m), excluderea excitantelor din alimentație: (alcool, cafea, cacao, ceai etc.), regim alimentar glicoproteic echilibrat.

Tabelul XII

Tratamentul medicamentos al hiperfuncției tiroidiene

Se adresează		Se folosește
	Blocarea captării iodului Anularea formării tirozinelor și tironinelor	• anionii inovalenți (perclorați, tiocianați) • antitiroidienele de sinteză (metiltiouracil, carbimazol, metimazol etc.)
Producției excesive de hormoni tiroidieni		• glucocorticoizi
	Inhibarea eliminării hormonilor tiroidieni	• iodul (soluția lugol sau SSKI) • ionul de litiu glucocorticoizi
	Deprimarea conversiei periferice a T_4 și T_3 (a monodeiodării) Suprimarea excesului de TSH	• propiltiouracil • β-blocante • ionul de litiu • glucocorticoizi • hormoni tiroidieni (tratamentul asociat)

Particularități terapeutice *Hipertiroidismul femeilor gravide*

Sarcina apărută pe parcursul hipertiroidismului sau hipertiroidismul apărut pe parcursul evoluției sarcinii este o posibilitate frecventă ce induce adesea avorturi spontane, nașteri premature sau moartea fătului.

Diagnosticul clinic și de laborator al hipertiroidismului este dificil, multiple cauze ale stării de graviditate sugerând tireotxicoza (tahicardia, intoleranța la căldură, palpitațiile, tulburările neuropsihice etc.), iar parametrii hormonalți sunt situați la valori maxime ale normalului sau chiar îl depășesc (TBG, T_4 , T_3).

Dificultățile de diagnostic sunt dublate de cele terapeutice, conduita terapeutică fiind controversată și limitată ca mijloace. Principalul obiect al controversei este integritatea morfofuncțională a tiroidei produsului de concepție.

Terapia hipertiroidismului în sarcină se rezumă la:

- tiroidectomia subtotală după pregătirea inițială cu propranolol sau alte β -blo-cante;
- antitiroidiene de sinteză (de preferat propiltiouracil) asociate cu hormoni tiroidieni.

Tiroidectomia la femeia gravidă se preferă și se consideră minim agresională către sfârșitul celui de-al doilea trimestru de sarcină. Nu s-a remarcat retardare mentală sau cretinism la copiii născuți în aceste condiții.

Tratamentul cu antitiroidiene ridică o serie de probleme, deoarece aceste droguri trec bariera fetoplacentară și afectează tiroida fetală, în această situație preferându-se Propiltiouracilul care trece într-un procent mai mic bariera fetoplacentară.

Menționăm, de asemenea, posibilitatea ATS de a trece bariera hemato-mamară cu eliminarea lor prin laptele matern.

Administrarea derivaților de tiouree induce formarea gușii, prin creșterea secreției de hormon tireotrop, secundară blocării sintezei de hormoni tiroidieni.

Efectul lor teratogen pare nul.

Asocierea terapeutică a antitiroidienelor, în special a PTU în doze de până la 300 mg, cu extract tiroidian (120-180 mg) sau hormoni tiroidieni (L-tiroxină 100-150 mg) anihilează inducerea gușii (în special T_3) și are efecte benefice. Menționăm însă că transferul placentar al hormonilor tiroidieni este individualizat și variabil (mai ales al T_4).

Folosirea iodului (SSKI sau lugol) în doze farmacologice traversează bariera placentară, blochează producția fetală a hormonilor tiroidieni și are drept rezultat tireomegalia severă cu fenomene obstructive și asocierea tulburărilor neuropsihice (cretinism).

De asemenea, este contraindicat și tratamentul cu iod radioactiv (distruge tiroida fetală).

Boala Graves-Basedow

Aspectele diferite (fig. 119) ale patogeniei hipertiroidismului din boala Graves-Basedow determină și metodologia terapeutică, care urmărește (tabelul XIII):

a. Anularea hiperfuncției tiroidiene (vezi *Tratamentul hipertiroidismului*);

b. inhibarea imunoglobulinelor specifice, în special a celei de stimulare a tiroidei (TRAb); în acest sens se folosesc:

- antitiroidienele de sinteză, care par a influența și procesele imune, reducând sinteza anticorpilor – TRAb, proces limitat la durata administrării de ATS;
- glucocorticoizii – prednison, prednisolon – în doze imunosupresive de 60-

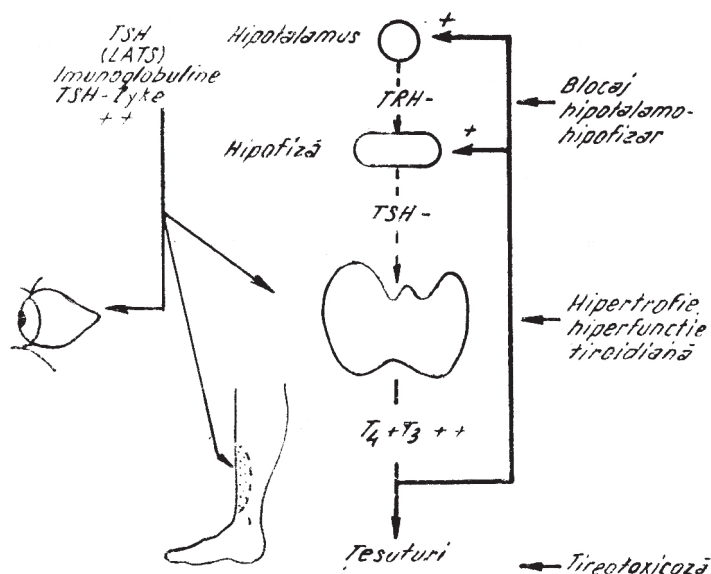


Fig. 119. Etiopatogenia bolii Graves-Basedow.

Tabelul XIII

Tratamentul bolii Graves-Basedow

Urmărește:	Mijloace:
1	2
Inhibarea imunoglobulinelor specifice (de stimulare a tiroidei TSI) Anularea hiperfuncției tiroidiene	- glucocorticoizi (în doze imunosupresive) ATS - tiroidectomia chimică - tiroidectomie cu izotopi - tiroidectomia chirurgicală - combaterea disconfortului ocular - metilceluloză 1% - propranolol 1% - guanetidină 5% - ochelari fumurii - umectarea conjunctivei în timpul somnului
Tratarea oftalmopatiei	- corticoterapie generală - corticoterapie locală - manevre chirurgicale - decompresare orbitală - corectarea anormalității pleoapelor - realinierea mușchilor globilor oculari - radioterapie orbitală

80 mg/zi (1mg/kgC/zi), care urmăresc o inhibare a sintezei TRAb de către limfocite; durata tratamentului este de 3 luni, cu doze descrescând lent.

c. tratamentul oftalmopatiei, care constă în:

- manevre simptomatice ce au drept scop combaterea disconfortului ocular, a durerii, reducerea edemelor periorbitale, protejarea ochiului, combaterea lăcrimării etc.;
- metilceluloza 1% picături aplicate de 4-5 ori pe zi ameliorează senzația de „nisip în ochi“;
- propranolol 0,5-1% și/sau guanetidină 5%, 1-2 picături de 2-3 ori pe zi, ameliorează fenomenele adrenergice;
- lentile de culoare închisă 25-50% pentru amendarea iritației produse de luminozitatea excesivă (soare, zăpadă etc.) și combaterea fotofobiei;
- dormitul în poziții culcat pe spate și cu capul ridicat, pentru combaterea edemelor periorbitale (diureticele au efect minim asupra acestui tip de edeme);
- protejarea globilor oculari în perioada somnului cu asigurarea umectării conjunctivei (bandaje umede), lentile de contact suplă cu absorbție de 70% apă etc.

• Corticoterapia sistemică generală constituie un tratament eficient pentru modificările inflamatorii ale globului ocular (congestie, disconfort, chemozis, edeme) și pentru combaterea neuropatiei optice. Dozele inițiale, de 60-80 mg/zi, asigură un răspuns clinic pozitiv în cca 2 săptămâni, după care se scad la minimum necesar menținerii remisiunii. În absența semnelor de remisiune, după 14 zile sau în cazul reapariției tulburărilor după întreruperea corticoterapiei, la aproximativ 3 luni, se trece la decompresia orbitală.

• Corticoterapia locală prin administrarea steroizilor cu resorbție lentă periorbitală – *Volon*, *Diprophos* etc. – este eficientă, deoarece reduce modificările inflamatorii caracteristice oftalmopatiei, reduce edemul, scade concentrația mucopolizaharidelor etc.

Se asociază adesea cu hialuronidaza (*Hya-son*) ce potențează efectul steroizilor prin accentuarea resorbției lor, a resorbției exsudatelor, a eventualelor hematoame.

Ritmul de aplicare a steroizilor retroorbital este de 1-2 ori pe săptămână. Administrarea locală crește riscul de apariție a cataractei steroide.

• Ciclosporina A (*Sandimun*), medicament imunosupresor, a fost testată terapeutic în doze de 3-5 mg/kgC/zi, cu rezultate încurajatoare.

• Radioterapia externă a orbitei cu 500-1000 r reprezintă un procedeu la care se apelează frecvent, dar cu rezultate discutabile sau numai de etapă.

Aceeași motivație o are asocierea tratamentului cu hormoni tiroidieni, atunci când tireotoxicoza este amendată prin ATS și se recunoaște deabacu de TSH.

• Procedeele chirurgicale au drept obiectiv scăderea presiunii retrobulbare, corectarea anormalității pleoapelor induse de exoftalmie și realinierea mușchilor oculari:

- decompresarea orbitală transantrală, cu migrarea țesutului retroorbital în antrul maxilar și sinusurile etmoide, diminuează exoftalmia rapid cu 5-6 mm, ameliorează mișcările și normalizează câmpul vizual; rar, poate apărea diplopie tranzitorie;
- corectarea inserției mușchilor globului ocular, în special dreptul medial și inferior, adesea interesați prin scurtare, datorită infiltrării și tendinței de

fibrozare, cauză a diplopiei din oftalmopatia Graves-Basedow;

- chirurgia ploapelor – blefarorafie –, grefa de sclerotică etc.

Procedeeul și momentul intervenției chirurgicale sunt hotărâte de endocrinolog și de oftalmolog, cu asentimentul bolnavului.

Gușa multiheteronodulară toxică

Reprezintă o formă de hiperfuncție tiroidiană frecventă, cu procent ridicat după vârsta de 40 de ani, formă dominantă în zonele endemice.

Combinăția formațiunilor hiperfuncționale cu cele nefuncționale creează probleme de diagnostic clinic, scintigrafic și hormonal prin discordanța lor.

Tratamentul ablativ tiroidian este cel mai logic și frecvent folosit, când nu există contra-indicații: constă în tiroidectomie largă sau foarte largă, ceea ce determină hipotiroidism iatrogen precoce.

Tiroidectomia chirurgicală este urgentată de: creșterea rapidă a gușii, apariția fenomenelor obstructive, suspiciunea de malignitate (constatată biptic) sau apariția adenopatiei.

Tiroidectomia cu izotopi este o terapie parțială, deoarece se adresează numai formațiunilor hiperfuncționale. Se realizează după pregătirea cu ATS, pentru a evita eventuala descărcare paroxistică de hormoni tiroidieni cu declanșarea crizei tireotoxice.

Este nevoie de doze ceva mai mari de ^{131}I (20-30mCi) în comparație cu gușile hiperfuncționale difuze, din cauza radiorezistenței crescute a gușilor nodulare.

Frecvent, formațiunea sau formațiunile hiperfuncționale nu compensează minusul creat de nodulii reci sau de țesutul tiroidian sănătos restant, ceea ce face necesar tratamentul supleativ cu hormoni tiroidieni – doze mai

mici decât cele uzuale, dar suficiente pentru a crea starea de eutiroidism.

Adenomul toxic

Prin adenom „toxic“ se înțelege formațiunea autonomă tiroidiană hiperfuncțională care induce tireotoxicoza și inhibă secreția de TSH și, consecutiv, biosinteza în țesutul sănătos cu amputarea sa funcțională (scintigrafică) (fig. 120). Precizarea este necesară spre a-l diferenția de adenomul „cald“ care menține starea de eutiroidie.

Conduita terapeutică constă în ablație chirurgicală, în special la subiecții sub 40 de ani cu noduli hiperfuncționali cu diametrul de 3 cm sau mai mari, cu risc major de toxicitate.

Se practică:

- hemitiroidectomia (lobectomia) de partea interesată;
- tiroidectomia cu izotopi la bolnavii mai în vârstă de 40 de ani la care coexistă o boală cardiacă preexistentă sau indusă, în general după un tratament de 4-6 luni cu ATS, necesar revenirii la o stare de eutiroidie și totodată blocării captării iodului de către țesutul sănătos. Dozele sunt substanțial crescute față de cele administrate în hiperfuncțiile difuze.

Datorită blocării funcționale a țesutului sănătos prin supresia de TSH și blocarea biosintezei cu ATS, riscul hipotiroidismului, după radioiod, este diminuat față de formele difuze; nodulii „calzi“ cu diametrul sub 2 cm, cu grad de toxicitate la limită, nu necesită totdeauna tratament specific, ci doar observație clinică și de laborator. Există riscul tireotoxicozei prin creșterea dimensiunilor nodulilor sau prin administrarea de hormoni tiroidieni, substanțe sau medicamente iodate. Prevenirea se face prin administrarea ATS cu 24-48 ore înaintea substanțelor de contrast și 10-14 zile după aceea.

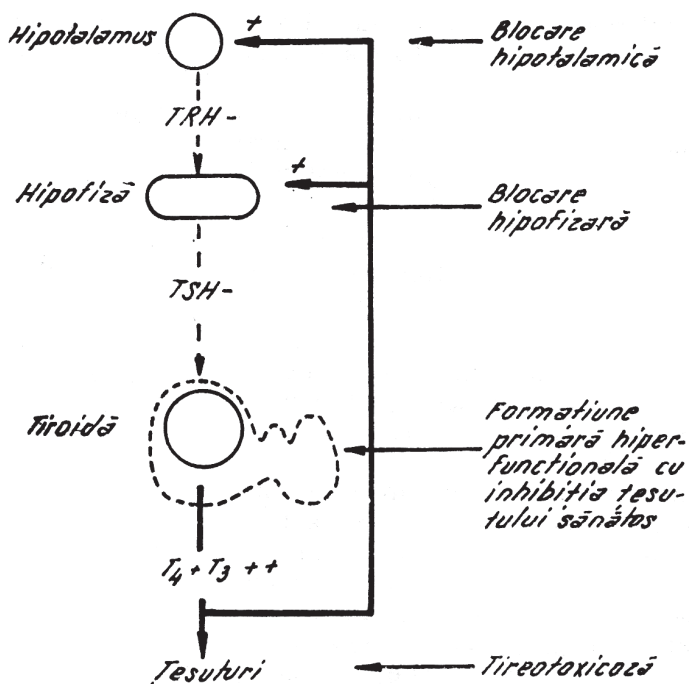


Fig. 120. Etiopatogenia adenomului toxic tiroidian.

Tumori secretante de substanțe TSH-like

Fenomenele de hipertiroidie citate în sarcinile molare, metastazele tumorilor trofoblastice – corioepiteliom, tumorile cu celule embrionare, carcinoame, testiculare etc. – sunt datorate acțiunii HCG aflat în exces, care mimează excesul de TSH.

Terapia se adresează sursei acestor substanțe, hipertiroidia regresând până la normalizare.

Hipersecreția de TSH

S-au citat cazuri de hiperfuncție tiroidiană cu tireotoxicoză prin exces de TSH, consecință a:

- adenomului hipofizar hipersecretant de TSH;
- hipertonei hipotalamo-hipofizare cu hipersecreție de TRH și consecutiv de TSH (vezi Adenomul tireotrop).

În formele tumorale primare hipofizare fenomenele de hipertiroidism sunt însoțite de creșterea TSH, a hormonilor tiroidieni, gușă și modificări selare, care cedează după iradierea tumorilor hipofizare.

Hipertiroidismul asociat hipertonei hipotalamo-hipofizare este rareori singular, fiind asociat frecvent cu hiperprolactinemie și uneori cu hipersomatotropism, fenomene ce asociază clinic o serie de semne și simptome: amenoree, galactoree, modificări osoase etc. Este consecința excesului de TRH-liberină stimulatorie a TSH-ului – dar și a prolactinei și somatotropului –, exces implicat în patogenia tumorogenezei hipofizare.

Fenomenul poate fi indus prin tratamente prelungite cu ATS ce blochează sinteza de T_3 - T_4 , crește descărcarea de TRH și consecutiv, de TSH.

Rebound-ul hipotalamo-hipofizar poate fi incriminat în reșetele hipertiroidismelor tratate cu ATS.

Forma descrisă motivează terapia asociată, supresivă hipotalamo-hipofizară, cu tiroxină și dexametazonă, care prin feedback specific și nespecific diminuează secreția de TRH și TSH, alături de tratamentul cu ATS.

S-a demonstrat eficiența terapeutică a octreotidului (Sandostatin) în cazul adenomelor hipofizare secretante de TSH.

Hipertiroidismul iod indus (iod-Basedow)

Formă frecventă, iatrogenă, prin administrarea prelungită de iod – iodură de potasiu, lugol, substanțe de contrast, medicamente cu iod etc. – în scop preventiv (în zonele endemice) sau în scop terapeutic (preoperator sau pentru investigații) – de exemplu, doze mai mari de 180 mg I/zi. Mecanismul biosintezei exagerate tiroidiene este însă neclar – pare a fi o biosinteză necontrolată prin exces de materie primă.

Tratamentul urmărește:

- excluderea surselor suplimentare de iod;
- tratamentul hiperfuncției tiroidiene cu ATS, dacă procesul s-a autonomizat;
- administrarea de ATS în zilele premergătoare administrării terapeutice a substanțelor iodate.

Hipertiroidismul asociat carcinoamelor tiroidiene

Rar se citează asocierea hipertiroidismului cu tumori tiroidiene maligne (de obicei cancere diferențiate) prin hiperproducția hormonală la nivelul țesutului malign și direct proporțională cu masa sa.

Tiroidectomia totală urmată de administrarea de doze mari și repetate de ^{131}I induce rapid hipotiroidismul.

Tratamentul tireotoxicozei fără hiperfuncție tiroidiană

Urmărește excluderea din economia organismului a excesului de hormoni tiroidieni livrați de alte surse decât biosinteza tiroidiană.

Ca numitor comun recunosc inhibiția secreției de TSH și diminuarea până la anulare a radioiodocaptării și a imaginii scintigrafice. Etiologic sunt incriminate injuriile inflamatorii sau neoplazice ale țesutului tiroidian sau surse extratiroidiene de T_3 - T_4 (fig. 121).

a) Gușa ovariană – „struma ovarii”

Este o formă de tireotoxicoză foarte rară, caracterizată prin țesut tiroidian ectopic – ovarian – sau tumori (teratoame) cu țesut asemănător celui tiroidian, hipersecretante de substanțe iodate –, inclusiv de hormoni tiroidieni. Scintigrama cu iod radioactiv evidențiază captarea în ovar și absența lui în tiroidă.

Tratamentul este totdeauna chirurgical, și constă în ovariectomie totală sau subtotală, urmată de tratament cu radioiod în formele cu metastaze captante.

b) Tireotoxicoza „factitia”

Intoxicația exogenă cu hormoni tiroidieni în scop substitutiv sau adjuvant în terapia altor boli – de exemplu, obezitate – induce fenomenele clinice ale tireotoxicozei, variabilă în funcție de doză. Administrarea prelungită este, de asemenea, însoțită de inhibiția TSH cu atrofie tiroidiană.

Manevrele terapeutice sunt simple, constând în excluderea aportului exogen de T_3 și T_4 și combaterea fenomenelor de tireotoxicoză cu beta-blocante și sedative.

c) Tireotoxicoza tranzitorie de însoțire

În tiroiditele subacute, frecvent prin distrugerea arhitectonicii foliculare, crește eliminarea hormonilor tiroidieni, care pot crea un statut tireotoxic tranzitoriu (hipertiroiditele).

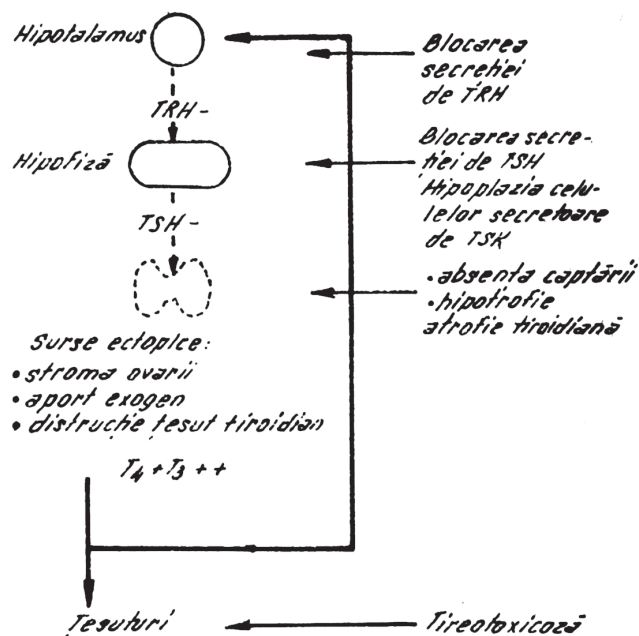


Fig. 121. Etiopatogenia tireotoxicozei fără hiperfuncție tiroidiană.

Tratamentul constă în administrarea de antiinflamatoare steroide sau nesteroidale, asociate cu beta-blocante și sedative. Administrarea de ATS nu-și are justificarea, deoarece biosinteza hormonilor tiroidieni este scăzută sau anulată.

Fenomene asemănătoare, cu distrucție foliculară și creșterea eliminării de tireoglobuline, T_3 , T_4 și inducerea tireotoxicozei, pot fi date și de metastazele în tiroidă, ale tumorilor maligne de sân, ale melanomului, limfomului etc.

Starea de tireotoxicoză are caracter tranzitoriu, de însoțire și beneficiază de terapia bolii cauzale.

Criza tireotoxică

Principii, metode și mijloace terapeutice

Terapia accidentului acut tireotoxic are caracter profilactic și curativ. Profilaxia constă în:

- supravegherea continuă a bolnavului hipertireoidian, a bolilor asociate și a medicației urmate;
- evitarea ingestiei excesive de hormoni tiroidieni, în scop terapeutic sau accidental;
- pregătirea adecvată (cu antitireoidiene de sinteză, lugol etc.) a bolnavilor ce necesită cură chirurgicală sau cu izotopi;
- combaterea febrei, factor ce poate declanșa criza sau poate fi primul ei semn la orice bolnav cu tireotoxicoză.

Tratamentul curativ se impune cu extremă urgență, fără a mai aștepta rezultatul investigațiilor hormonale tiroidiene, și trebuie să fie prompt, viguros și multifactorial. Urmărește:

- blocarea până la anihilare a producerii și eliberării hormonilor tiroidieni;
- inhibarea eficientă a monodeiodării tiroxinei;

- acțiune antiadrenergică cu interferarea acțiunii tiroxinelor asupra sistemului nervos central și cardiovascular;
- susținerea funcției adenale;
- combaterea hipertermiei;
- echilibrarea tulburărilor metabolice;
- tratarea bolilor asociate;
- eliminarea hormonilor tiroidieni plasmatici.

Trecerea de la o etapă terapeutică la alta, combinarea diverselor mijloace țin de intensitatea fenomenelor clinice și de rapiditatea ameliorării lor.

Mijloace terapeutice și motivația folosirii lor

Antitiroidienele de sinteză în doze mari, 800-1200 mg propiltiouracil sau 80-120 mg carbimazol pe zi; se preferă primul și pentru acțiunea sa periferică de inhibare a 5'-deiodării tiroxinei cu administrare per os prin sondă gastrică, sau intrarectal prin supozitoare. Blocajul cu ATS debutează cu cel puțin o oră înaintea administrării de iod, pentru a evita folosirea acestuia în sinteza hormonilor tiroidieni.

Iodul se administrează sub formă de soluție lugol sau iodură de sodiu 1 ml în perfuzie, repetabilă la 8 ore, sau 30 până la 60 de picături lugol per os/zi. El asigură blocajul eliberării hormonilor tiroidieni. Doza optimă necesară blocării este discutabilă, se preferă totuși dozele amintite, chiar dacă sunt mari, datorită eficienței clinice recunoscute statistic. Se pot folosi substanțele iodate de contrast, administrate i.v., cum ar fi acidul iopanoic, care blochează atât eliberarea și sinteza hormonilor tiroidieni, cât și conversia periferică a T_4 în T_3 .

Ionul de litiu este, de asemenea, capabil să blocheze eliberarea hormonilor tiroidieni. Are avantajul că poate fi administrat și înaintea ATS. Participă, de asemenea, la inhibarea monodeiodării T_4 în T_3 .

Se administrează inițial 600 mg de carbonat de litiu, urmat de alte 3-4 prize a 300 mg în 24 ore. Necesită controlul litemiei, ce nu trebuie să depășească 1,5 mEq/l. Efectul este evident la o concentrație de 0,6-0,8 mEq/l.

Se recomandă prudență în cazul afecțiunilor cardiovasculare sau renale.

Propranololul – medicament antiadrenergic, β -blocant – cupează eficient manifestările cardiovasculare și psihomotorii și totodată participă la reducerea producției periferice de T_3 ; se administrează i.v. în ritmul de 1 mg pe minut, 2-10 mg în total, pentru efectul lui prompt, urmat de 40-80 mg la 6-8 ore pe cale orală. Administrarea sa necesită urmărirea permanentă a bolnavului, a electrocardiogramei, a presiunii sanguine etc.

Rezerpina și guanetidina sunt, de asemenea, eficiente, deoarece elimină catecolaminele din țesuturi, combat hipertonia vegetativă și sinergismul tireo-catecolic. Se recomandă doze crescute de 1-3 mg rezerpină la 4-8 ore intramuscular sau guanetidină 20-30 mg la 4-8 ore, pe cale orală. Au acțiune mai lentă decât propranololul, dar mai prelungită. Asocierea lor terapeutică reduce cantitatea de tranchilizante și/sau sedative.

Glucocorticoizii – hemisuccinatul de cortizol – administrat i.v., 200-400 mg/24 ore sau în perfuzie glucosalină (500-1000 ml) are efecte benefice, de combatere a crizei tireotoxice.

Administrarea cortizolului are multiple motivații:

- inhibarea excesului de TSH;
- blocarea biosintezei de hormoni tiroidieni;
- reducerea conversiei tisulare a tiroxinei;
- favorizarea neoglicogenezei și refacerii depozitelor de glicogen hepatic;

- influențarea favorabilă a metabolismului hidroelectrolitic și combaterea colapsului;
- corectarea stării de insuficiență adrenală relativ acută, stare indusă de degradarea excesivă a cortizolului în hipertiroidism, degradare ce depășește posibilitățile secreției ale corticosuprarenalei;
- combaterea hipertermiei ce pare a avea drept cauză tot deficiența cortizolică.

La mijloacele terapeutice enumerate, combaterea crizei tireotoxice mai necesită:

- combaterea hipertermiei nerezolvate cu corticosteroizi, antipiretice, dar mai ales cu mijloace fizice;
- împachetări cu cearceafuri umede, bureți cu apă rece etc.; se evită salicilații, deoarece inhibă legarea hormonilor tiroidieni de proteinele transportoare, mărinđ nivelul lor liber;

- refacerea balanței fluidelor și electroliților, dezechilibrată de efectul catabolic al tireotoxicozei (vezi glucocorticoizii);
- sedarea sistemului nervos central cu ajutorul barbituricelor, care au efect favorabil prin acțiunea lor în sine și prin creșterea degradării hepatice a hormonilor tiroidieni;
- tratamentul bolilor intercurrente sau asociate (infecții, diabet zaharat, cardiopatii etc.);
- în formele severe, fără răspuns la mijloacele terapeutice enunțate, devine necesară eliminarea excesului de hormoni tiroidieni plasmatici prin hemodializă cu rășini schimbătoare de ioni sau cărbune vegetal, prin plasmafereză, transfuzie de schimb sau dializă peritoneală.

După derularea episodului acut se impune terapia radicală a formei de tireotoxicoză, pentru evitarea repetării sale.

INSUFICIENȚA TIROIDIANĂ

Hipotiroidia reprezintă expresia clinică a insuficienței biosintezei de hormoni tiroidieni, a transportului și/sau a recepției acestora.

Maladia este frecventă, mai ales la sexul feminin; debutul se poate situa în orice moment al vieții, cu incidența maximă între 40 și 60 de ani, îmbrăcând intensități diferite, de la forma frustă până la forma severă denumită de Ord, în 1874, *mixedem*.

Formele clinice ale insuficienței tiroidiene se pot clasifica după locul leziunii, momentul apariției bolii, prezența sau nu a gușii, etiologie.

După locul leziunii:

I. Insuficiență tiroidiană secundară (hipotireotropă – trofoprivă):

– *diencefalică* – leziuni hipotalamice:

- a) tumori – expansiune supraselară a unui adenom hipofizar;
 - craniofaringiom;
 - meningiom, gliom;
 - alte tumori, metastaze;

b) traumatic;

c) necroza ischemică;

d) iatrogenă (chirurgie, radioterapie);

e) boli infiltrative (sarcoidoza, histiocitoza X);

f) idiopatic (probabil autoimun).

– *leziune hipofizară*

a) tumori

- adenom hipofizar;
- craniofaringiom;
- metastaze tumorale;

b) necroza ischemică – post-partum:

- comă, șoc sever;
- diabet zaharat, vasculite (periarterita nodoasă);
- siclemie etc.

c) anevrism al arterei carotide interne;

d) iatrogen (chirurgie, radioterapie);

e) boli infecțioase (TBC, sifilis, piogen);

f) boli infiltrative (sarcoidoza, histiocitoza X);

g) hipofizita limfocitară (autoimună);

h) idiopatic.

– *leziuni ale tijei hipotalamo-hipofizare*

a) secțiune (chirurgicală, traumatică);

b) compresii exercitate de tumori ale zonei hipotalamo-hipofizare;

c) boli vasculare

• TSH este scăzut

• T₄, T₃, scăzuți

• Atrofie sau hipoplazie tiroidiană.

II. Insuficiență tiroidiană primară (hipertireotropă-tireoprivă)

Este forma cea mai frecventă și este descrisă la sfârșitul clasificării în funcție de celelalte două criterii (momentul apariției și prezența sau absența gușii).

Se caracterizează prin:

• TSH în exces;

• T₄, T₃ scăzuți;

• gușă prezentă sau absentă, în funcție de factorul etiologic.

III. Insuficiența tiroidiană periferică (normotireotropă)

A. Sindromul de rezistență la hormoni tiroidieni este definit ca lipsa de răspuns a țesuturilor țintă la o cantitate adecvată de hormoni tiroidieni și poate îmbrăca următoarele forme:

a) sindromul de rezistență generalizată la acțiunea hormonilor tiroidieni (hipofizară și periferică);

b) sindromul de rezistență hipofizară la hormoni tiroidieni: clinic, tireotoxicoză – acest sindrom reprezintă o capcană diagnostică;

c) sindromul de rezistență periferică la hormoni tiroidieni: clinic, hipotiroidism.

B. Conversie periferică scăzută a T_4 în T_3 prin factori:

- fiziologici – nou-născut, născut precoce, vârstnici;
- patologici – malnutriție, alcoolism, boli sistemice, traumatisme, postoperator, afecțiuni hepatice și renale, intoxicații cu Pb, Co, Li, hiperestrogenism;
- farmacologici – substanțe de contrast iodate, medicamente (PTU, dexametazon, amiodarona, săruri de litiu, propranolol).

C. Defect (cantitativ și/sau calitativ) în transportul hormonilor tiroidieni: scăderea TBG = hipotiroxinemie eutiroidiană = diagnostic „capcană“.

- TSH normal sau crescut;
- T_4 , T_3 normali sau creșuți;
- tiroidă normală morfologic;
- semne clinice de insuficiență tiroidiană.

După momentul apariției:

I. Insuficiența tiroidiană congenitală

1. Permanent

a) fără gușă

- factori disembrioplazici;

- agenezie – atireoză tiroidiană;
- disgenezie – hipoplazie tiroidiană;
- ectopie tiroidiană (coborârea incompletă a tiroidei);

- factori imunologici intrauterini (anticorpi care opresc dezvoltarea tiroidei);
- factori iatrogeni intrauterini (administrarea de ^{131}I la femei însărcinate după a doua lună de sarcină);
- răspuns inadecvat al tiroidei la TSH (boală cu transmitere autozomal recesivă).

b) cu gușă

- prin factori dishormonogenetici (cantitativi sau calitativi) – tireomegalie nefuncțională enzimatic; au fost descrise mai multe forme:

- defect în activitatea peroxidazei = defect de organificare

* sindromul Pendred (surdo-mutism familial și gușă);

- defect în cuplarea precursorilor iodotirozinici cu afectarea sintezei de iodotironine;
- defect în deiodarea iodotirozinelor;
- defect în sinteza de tiroglobulină;

Toate aceste forme se transmit genetic autozomal recesiv.

2. Tranzitor

Iatrogen

- după ingestia de antitiroidiene de sinteză de către femeia însărcinată;
- aport excesiv de iod în timpul sarcinii.

Idiopatic

– sindrom multifactorial determinat de factori interni (imaturitatea glandei tiroide), sau externi (deficit sau exces de iod).

Excepțional hipotiroidia congenitală este hipotireotropă:

- deficit izolat de TSH cu transmitere autosomal dominantă;

– panhipopituitarism ereditar, care poate fi: autozomal recesiv, sau X-linkat recesiv, agenezie hipofizară familială, autozomal recesivă, absență familială a șeii turcești.

II. Insuficiența tiroidiană dobândită

1. Leziuni tiroidiene distructive

a) *Tiroidite autoimune* cu variantele etiopatogenice următoare:

- tiroidita Hashimoto;
- tiroidita fibroasă cronică;
- tiroidita limfocitară a copilului sau adolescentului;
- mixedem idiopatic atrofic;
- tiroidită post-partum.

b) îndepărtare chirurgicală a gușii;

c) tiroidectomie izotopică (terapie cu ¹³¹I pentru tireotoxicoză);

d) radioterapie externă a ariei cervicale anterioare pentru afecțiuni maligne netiroidiene;

e) după tiroidită acută sau subacută (de regulă tranzitor);

f) înlocuirea țesutului tiroidian funcțional de cancer sau alte boli infiltrative.

2. Alterarea funcției tiroidiene prin alterarea sau inhibarea sintezei hormonilor tiroidieni

a) gușa endemică, prin deficit geoclimatic de iod sau ingerarea de agenți gușogeni naturali (Brassicaceae etc.);

b) exces de iod la persoanele susceptibile;

c) condusă medicamentos prin antitiroidiene de sinteză, carbonat de litiu, acid para-aminosalicilic, sulfonamide, fenilbutazonă etc.

După prezența gușii:

a) insuficiența tiroidiană cu gușă;

b) insuficiența tiroidiană fără gușă.

Pornind de la aceste criterii și ținând seama că insuficiențele tiroidiene secundare se încadrează în patologia hipotalamo-hipofizară, vom descrie insuficiența tiroidiană primară.

Insuficiența tiroidiană primară

Congenitală

a) cu gușă

- cretinism sporadic – prin defecte enzimatice;
- cretinism endemic – stadiul neuropat al distrofiei endemice tireopate (DET);
- consum de antitiroidiene la gestante;

b) fără gușă

- mixedemul congenital prin disgenezie sau agenezie tiroidiană (factori disembrioplastici, genetici etc.).

Dobândită

a) cu gușă

- insuficiență tiroidiană din DET;
- după tratament cu antitiroidiene;
- după ingestie de substanțe gușogene;
- transformări tumorale, unice sau multiple, benigne sau maligne; metastaze;
- infecții acute sau cronice;
- procese autoimune.

b) fără gușă

- iatrogene, după tiroidectomie; radioiod, radioterapie;
- procese autoimune;
- tratamente masive și îndelungate cu produse cortizonice;
- atrofie idiopatică.

Insuficiența tiroidiană primară dobândită poate fi tranzitorie sau permanentă. Hipotiroidia tranzitorie se descrie în evoluția unor cazuri cu tiroidită subacută, în perioada administrării antitiroidienelor de sinteză, la întreruperea unui tratament prelungit cu hormoni tiroidieni, după corticoterapie sau derivați de litiu.

Simptomatologia este complexă, consecință a minusului hormonilor tiroidieni asupra unor sisteme și organe, cât și a dereglărilor

endocrine survenite în corelații interglandulare și interhormonale. Aspectul este diferit, în funcție de momentul în care debutează boala și de intensitatea insuficienței tiroidiene (sau a hipotiroidiei).

Insuficiența tiroidiană primară a adultului

Semnul caracteristic al insuficienței tiroidiene este edemul mucos, infiltrație mucopolizaharidică (acid hialuronic, dermatan sulfat etc.) cu particularități specifice:

- este generalizat afectând: tegumentele, mucoasele, seroasele, interstițiile, cavitățile;
- este ferm, elastic și deci: nu este decliv
 - nu-și modifică sediul în raport cu poziția corpului, nu formează godeu – (amprenta persistentă apărută prin presiune mecanică), nu permite formarea pliului cutanat.

Prezența edemului mucos și a celorlalte tulburări proprii insuficienței tiroidiene (tulburări circulatorii, metabolice etc.) modifică morfologia bolnavului și fac să apară o vastă semiologie cu caracter specific bolii.

Tegumentele

- Groase, uscate, lipsite de luciu, aspre, reci, parcă pudrate (datorită unei descumații fine, furfuracee – pseudoihtiozice).
- Și mai evident apar: îngroșarea, descuamarea și asprimea lor la coate, genunchi, călcâie.
- Culoarea lor este palid-gălbuie, ceroasă și uneori carotenodermică, mai ales la palme și plante.
- Adesea sunt prezente tulburări trofice, dermatite, dermatoze, micoze.
- La extremități tegumentele sunt reci și cianotice.

Pilozitatea

Părul capului este aspru, lipsit de luciu (mat), pare prăfuit și murdar (descumație abundentă a pielii capului), crește lent, cade repede, răindu-se diseminat, albește precoce; sprâncenele se răresc mai ales la jumătatea lor externă, unde părul este practic dispărut (semnul Hertoghe); pilozitatea corporală este absentă, tegumentele sunt glabre; pilozitatea sexuală și mai ales pubiană și axilară este mult rărită.

Unghiile

Sunt groase, mate, striate, lamelare, casante, cresc încet; periunghial, apar adesea tulburări trofice, eczeme, leziuni micotice.

Faciesul

Obrajii umflați, șanțurile labio-nazale șterse, contur rotund, aspect împăstat – facies în „lună plină”; pleoapele sunt groase, edemațiate și îngustează fanta palpebrală; privirea este ștearsă, fără adresă (fig. 122).

Fanta palpebrală pensată și privirea răătăcită dau impresia de facies adormit, somnolent; nasul este îngroșat la rădăcină și cu nările etalate; buzele sunt groase, răsfrânte, cu lizereul dispărut (macrocheilie).

Gâtul

Gâtul este rotunjit și fals scurtat, prin îngroșare, dând aspectul de cap înfundat în trunchi.

Toracele

Fosele supraclaviculare dispar și apar reliefate „în dom” prin depunere de țesut pseudoadipos; reliefurile osoase (claviculă, stern, coaste) se șterg, toracele apărând bine capitonat cu țesut păstos, globulos.

Abdomenul

Abdomenul este moale, cu tegumentele pufoase și musculatura hipotonă: în ortostatism



Fig. 122. Aspectul faciesului în mixedem.

bombează, în decubit dorsal se etalează – „abdomen de batracian“; adesea apar puncte de herniere sau dehiscențe mai largi ale mușchilor abdominali.

Extremitățile

Mai ales mâinile și picioarele sunt îngroșate, cu degete cilindrice și boante: țesutul subcutanat este infiltrat;

Extremitățile sunt reci, sensibile la frig, adesea cianotice.

Tulburări musculare

Se observă absența reliefurilor musculare; uneori aspect hipertrofic – pseudohipertrofie prin infiltrație; asociere de pseudohipertrofie cu miotonie (sindrom Hoffman), în special la copil; mioedem la pensarea mușchiului, în cazurile severe; forța musculară diminuată, contracția înceată și dureroasă cu revenire lentă, uneori mioclonii.

Tulburări osteoarticulare

Articulațiile sunt mărite ca volum, dure-roase spontan sau la mobilizare; uneori se

formează lichid intraarticular (sinovial); în caz de fracturi osoase, consolidarea este deficitară, prelungită și urmată uneori de pseudoartroze.

Tulburări respiratorii

Toracele este globulos, prin infiltrația tegumentelor și musculaturii; funcțional, apare scăderea numărului excursiilor respiratorii (bradipnee); sunt frecvente inflamațiile căilor respiratorii, trenante și cu receptivitate diminuată la tratamentele curente (prin infiltrația mucoasei bronșice); în formele severe se constată exsudat pleural bilateral (pleurezie mixedematoasă); frecvent, apar crize de sforăit zgomotos întrerupte sau urmate de perioade de apnee.

Tulburări cardiovasculare

Matitatea cardiacă este mărită (cardiomegalie), uneori impresionant, cu imagine de cord „în carafă“ (fig. 123). Este consecința infiltrației mușchiului cardiac, a dilatației lui, dar în special și hotărâtor a exsudatului pericardic (pericardită mixedematoasă).

Zgomotele cardiace sunt asurzite.

Bradycardia există de regulă, ritmul cardiac situându-se între 40 și 50 bătăi pe minut.

Se descriu precordalgii până la adevărate crize anginoase, cu iradiere specifică și anxietate, infarctul miocardic fiind una dintre cauzele frecvente de mortalitate.

Hipertensiunea arterială este adesea prezentă, cu valori mari, în special ale minimeii, rezultând o pensare a tensiunii diferențiale.

Cordul se poate decompensa, insuficiența cardiacă fiind o complicație frecventă.

La periferie se constată tulburări circulatorii de tip arteritic, cu diminuarea pulsului la artera pedioasă, poplitee, cu tulburări trofice (ulcere).

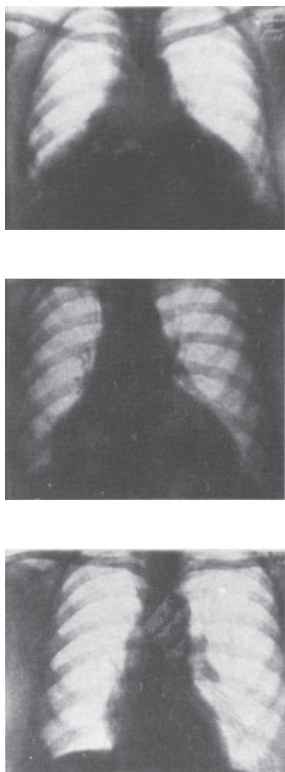


Fig. 123. Aspectul cordului în mixedem înainte și după tratament.

Tulburări digestive

Prezența tulburărilor digestive este regula, chiar în formele minore de insuficiență tiroidiană.

Cavitatea bucală: limba este mare, împăsată, geografică, cu amprente dentare prezente și adânci (macroglosie); gingiile sunt palide, infiltrate și inflamate (pioree); dentiția este cariată, cu coeficient ridicat de abraziune, smalț mat, cu mobilizarea dinților, fracturi de col, multiple resturi radiculare, pulpite, abcese.

Frecvent se observă inflamație parodontală cu apariția parodontopatiilor cronice și pierderea în cele din urmă a dinților.

Foarte des se constată hipertrofie amigdaliană și vegetații adenoide.

Glandele salivare sunt infiltrate, cu secreție diminuată, vâscoasă, nereușind să-și efectueze rolul de igienizare a cavității bucale. Se citează cazuri de litiază salivară.

Modificările descrise explică tulburările de masticatie și deglutiție.

Sunt prezente tulburările de tip dispeptic cu apetit diminuat, digestie lentă, balonări, meteorism.

Constipația este constantă. Tulburările sunt consecința modificărilor de secreție (hiposecreție) și a bradikineziei digestive. Uneori apar fenomene de ileus paralytic.

Apar tulburări de disconfort hepatic prin atonia veziculei biliare, colecistopatii cronice și litiază biliară.

În cazurile grave găsim revărsare de lichid în peritoneu – ascită mixedematoasă – care se asociază cu exsudatul pleural, pericardic și sinovial, constituind o adevărată anasarca mixedematoasă, asemănătoare cu anasarca din suferințele renale, dar care nu cedează decât la tratamentul substitutiv tiroidian.

Abdomenul este flasc – „abdomen de batracian“ –, cu hipotonie musculară care explică apariția dehiscențelor, herniilor hiatale, ombilicale și inghinale, eventrațiilor.

Tulburări renale

Clinic, semnele sunt sărace.

Se descriu micțiuni rare și cantitativ reduse. Apariția tulburărilor de tipul insuficienței renale, cu albuminurie, azotemie moderată, uneori hematurie microscopică cu cilindri granuloși, poliurie și urini cu densitate scăzută, este rară și survine ca o consecință a nefroangiosclerozei mixedematoase.

Tulburări neuropsihice

Constante, caracteristice și severe, constau în încetinirea – bradipsihie – tuturor elementelor care alcătuiesc activitatea nervoasă superioară.

Somnul este profund tulburat – bolnavii manifestă o tendință irezistibilă la somn, o somnolență permanentă, predominant diurnă. Adorm ușor, somnul este greu, prelungit, se trezesc cu dificultate și cu senzația de somn nesatisfăcător.

Atenția este greu de fixat din cauza fatigabilității și lipsei de interes.

Voința este diminuată, uneori chiar absentă (abulie).

Afectivitatea se caracterizează prin indiferență, lipsă de participare, dezinteres față de evenimentele personale, familiale, sociale etc.

Emotivitatea: reacțiile emotive sunt scăzute sau absente (apatie).

Memoria: apar variate și importante tulburări de memorie.

Apare amnezia evenimentelor recente (amnezia anterogradă), dar și a celor trecute (amnezia retrogradă). Ștergerea amintirilor se face progresiv: dispar mai întâi cele recente, apoi treptat-treptat, cele vechi. De pildă, dacă bolnavul este poliglot, începe „să uite“ limbile cunoscute în ordine inversă celei în care le-a învățat, deci începând cu cea mai recentă.

Dezorientarea în ceea ce privește desfășurarea evenimentelor în timp și a localizării lor în spațiu este, de asemenea, prezentă.

Inteligența nu pare să fie viciată, dar ideeația este lentă. De exemplu, bolnavul este capabil să rezolve o problemă de matematică, dar într-un timp mai îndelungat decât omul normal.

Ca o consecință a acestei *bradipsihii* survin tulburări și în redarea corectă, în materializarea funcțiilor psihice superioare. Astfel:

Vorbirea este lentă – bradilalie – rară, tărgănată, cu vocabular redus, cu lapsusuri (tulburări de ideeație, deficit de memorie etc.).

Vocea este moale, astenică, șoptită, rugoasă, cavernoasă, împleticită, cu articulație

defectuoasă (macroglisie, infiltrare mixedematoasă a corzilor vocale etc.).

Scrisul este infantil, fără punctuație, lăbărțat, cu litere prost desenate, cu litere sau cuvinte absente.

Gestica este lentă, făcută cu încetinitorul (bradikinezie), lipsită de abilitate, inadecvată sau fără adresă.

Mimica este inexpressivă (amimie), iar faciesul este imobil, stupid.

Tulburările psihice – de care bolnavul este conștient – pot determina: depresiune, anxietate, izolare sau pot îmbrăca intensități de gradul psihozelor.

Tulburări senzoriale

Consecință a infiltrației edematoase, a tulburărilor trofice, a sclerozării și senescenței precoce, tulburările senzoriale afectează:

- văzul – scăderea acuității vizuale, astenia ochiului, apariția precoce a cataractei;
- auzul – diminuarea acuității auditive (hipoacuzie), înfundarea urechilor, acufene;
- mirosul – scăderea sau dispariția mirosului (hipo- sau anosmie);
- sensibilitatea termică – bolnavilor le este permanent frig (frilozitate), chiar atunci când temperatura ambiantă este semnificativ crescută, termoreglare deficitară.

Tulburări neurologice

Reflexele osteotendinoase: contracție normală sau lentă cu relaxare prelungită, uneori absentă; apar fenomene polinevritice sau nevralgii ale facialului, trigemenului, sciaticului, intercostalilor etc., ataxie, adiadocokinezie, nistagmus etc.

Tulburări secretorii

- hiposudorație – bolnavii nu transpiră nici la temperaturi ridicate;

- hiposialie cu uscarea gurii, formare de detritus bucal, halenă fetidă;
- hipolacrimație;
- hiposeboree, ce determină aspectul mat, lipsit de luciu al pielii și părului.

Loja tiroidiană

Inspecția, palparea și percuția lojii tiroidiene pot evidenția elementele semiologice importante, și anume:

- prezența gușii de diferite dimensiuni, de la gușa doar palpabilă la guși gigante care ocupă loja tiroidiană sau sunt situate cervico-toracic; alteori, tiroida nu se palpează;
- prezența adenopatiei, în general latero-cervicală;
- prezența nodulilor, unici sau multipli;
- prezența cicatricelor după tiroidectomie.

Se apreciază consistența, de la elastic la lemnos, și sensibilitatea.

Tulburări endocrine asociate

În mixedemul prin leziune primară, cu timpul, și dacă nu se aplică tratamentul substitutiv, apare o serie de tulburări ale funcționalității și morfologiei celorlalte glande endocrine.

Hipofiza

Semnalăm, în cazurile netratate vreme îndelungată, modificări selare, prin hiperplazia de reacție a celulelor tireotrope și transformarea adenomatoasă a hipofizei cu apariția semnelor clinice ale sindromului tumoral hipofizar. Este o consecință a deblocării TSH prin absența *feedback*-ului.

TSH în exces (în prezența unei concentrații normale a tropilor hipofizari și a hormonilor glandelor hipofizodependente) explică unele manifestări clinice, ce au drept consecință infiltrația (acumularea de glicozaminoglicani

hidrofili făcându-se în absența hormonilor tiroidieni și numai în prezența hormonilor hipofizari), element ce face diagnosticul diferențial cu insuficiențele de tip hipotalamo-hipofizar. În aceste forme scăderea sau absența TSH-ului împreună cu cea a celorlalți tropi hipofizari (în special GH și ACTH) face ca infiltrația să fie absentă sau să fie discret exprimată clinic.

Paratiroida

Paratiroida poate fi afectată direct sau secundar, după tiroidectomie, sau ca o consecință a tulburărilor de absorbție și a turnover-ului scăzut al calciului.

Se descriu parestезii, elemente de tip spastic de diferite grade etc.

Corticosuprarenala (CSR)

Lipsa hormonilor tiroidieni scade potențialul funcțional al corticosuprarenalei.

Se descrie dubla leziune de origine autoimună, tiroidiană și corticosuprarenală (sindromul Schmidt).

În aceste cazuri, tabloului clinic descris i se adaugă semne de hiposuprarenalism, cu accentuarea asteniei și adinamiei, pigmentație, fenomene de hipoglicemie. Atragem atenția că în aceste cazuri conduita terapeutică este dificilă.

Tonusul funcțional al CSR este scăzut în mixedem și devine manifest în special în condiții de stres.

Pancreasul

Rareori se instalează tulburări ale homeostatului glicemic.

Diabetul zaharat este descris în 5% dintre cazuri ca o consecință a angiosclerozei pancreatice.

Ovarul

Apar tulburări ale ciclului menstrual, frecvent menometroragii, mai rar spaniomenoree

și amenoree (se adaugă efectele excesului reactiv de PRL).

Se descriu tulburări ale dinamicii sexuale cu diminuarea până la dispariție a libidoului, frigiditate, indiferență sexuală.

Fertilitatea este alterată, mult scăzută, până la sterilitate, cu frecvente avorturi spontane.

Organele genitale pot prezenta: infiltrația labiilor, vulvă palidă-carotenică, vagin flasc, cu pereți îngroșați și mucoasa palidă.

Secreția vaginală vâscoasă, grunjoasă, formată în special din celule vaginale decuamate.

Uterul, frecvent la limita superioară a normalului, are consistență flască, contractilitate redusă.

Testiculul

Apar tulburări progresive ale dinamicii sexuale, cu erecție greoaie și incompletă, ejaculare tardivă sau absentă. Apetitul sexual este diminuat.

Testiculele își micșorează volumul, devin hipotrofice, cu consistența și sensibilitatea diminuate, cu oligoastenospemie, sterilitate.

Insuficiența tiroidiană primară congenitală

Semnele clinice în mixedemul congenital îmbracă paroxismul, suferința având caracter mai profund și mai sever, iar tabloul clinic fiind dominat de tulburările de creștere și de grava afectare neuropsihică.

- Mixedemul congenital se recunoaște greu la naștere, căci, datorită acțiunii de suplinire a hormonilor materni, semnele devin evidente mai târziu, frecvent și pregnant după ablacltare.

- La naștere aspectul pare normal, cu greutatea la limita superioară a normalului.

- Ca prime semne orientative amintim hernia ombilicală și/sau inghinală și prezența gușii (în cele de origine genetică-enzimatică).

Rapid, simptomatologia se conturează și face posibilă stabilirea diagnosticului pozitiv, ea fiind consecința tulburărilor de creștere și diferențiere a copilului.

- Mișcările copilului devin din ce în ce mai lente, mai puține, fără scop. Suptul se desfășoară cu dificultate.

- Copilul tipă rar, „fără convingere“, e prea liniștit.

- Curba termică este mai joasă, iar răspunsul febril la eventualele infecții intercurrente este deficitar și discordant cu intensitatea agresiunii.

- Curba creșterii ponderale se menține staționară sau depășește normalul, iar curba creșterii staturale rămâne staționară.

Aspectul copilului bolnav este inconfundabil:

- capul mare și lat, cu partea anterioară a craniului puțin dezvoltată, protuberanța occipitală externă absentă; fontanelele și suturile craniene se închid târziu comparativ cu individul normal;
- fruntea este joasă, trapezoidală;
- ochii sunt mici, enoftalmici, cu hipertelorism;
- nasul este mic, gros, trilobat, înfundat la rădăcină (nas în șa);
- gura este mare, cu buzele groase, răsfărânte (macrocheilie), întredeschise, ce lasă să se vadă limba mare, infiltrată, geografică (macroglisie);
- este afectat ritmul de apariție a dinților: întârzieri severe în erupție, malformații dentare, tulburări trofice; deseori persistă prima dentiție; dentiția definitivă

- apare tardiv, este incompletă, cu malformații radiculare;
 - faciesul este în totalitate infiltrat, inexpresiv;
 - gâtul gros, lipsit de reliefuri, pare scurtat;
 - toracele are aspect globulos, frecvent cifoasă și scolioză;
 - abdomenul „de batracian“ este mare, lățit, flasc, prezentând frecvent hernie ombilicală și inghinală, constipație severă (fig. 124);
 - membrele sunt scurte, groase, curbate.
- Deseori copilul prezintă luxație congenitală a șoldului, uni- sau bilaterală (luxație cretinoidă).

Datorită tulburărilor de osificare – întârzierea apariției nucleilor de osificare și calitatea inferioară a acestora – rezultă o dizarmonie severă între segmente (capul prea mare în raport cu trunchiul și membrele) (fig. 125, 126, 127).

- Creșterea staturală este, de asemenea, afectată, deficitară, înceată. Se realizează în final nanismul mixedematos dizarmonic (înălțime cu 20-30% mai mică față de normal), dizarmonie între înălțime și greutate, între segmentele corpului, între vârsta cronologică și dezvoltarea psihointelectuală.

- Tegumentele sunt groase, infiltrate, palide, uneori cu aspect gelatinos, pilozitatea capului rară, cea corporală absentă.

- Transpirația este redusă sau chiar absentă, iar temperatura corpului se situează sub valori obișnuite.

- Musculatura este hipotonă, uneori pseudohipertrofică cu mioedem la pensare, cu contracție deficitară dureroasă și revenire lentă.

- Pulsul este bradicardic, de amplitudine mică.



Fig. 124. a) Mixedem congenital – aspect constituțional



Fig. 124. b) Mixedem congenital, aspect constituțional.

La tabloul somatic descris se adaugă tulburările neuropsihice, de intensitate maximă, tulburări fără de care tabloul nu ar fi patognomic.



Fig. 125. Mixedem al copilului (5 ani).

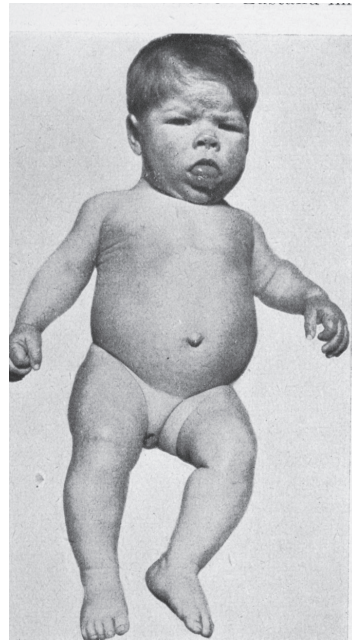


Fig. 126 B. Mixedem congenital la sugar.



Fig. 126 A. Mixedem congenital la o fetiță de 5 ani.

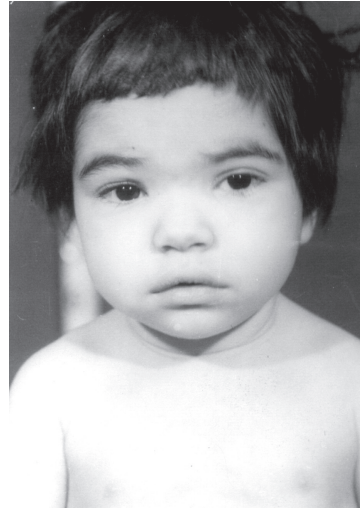


Fig. 127. Mixedem congenital – aspectul facies.

- Bolnavii sunt somnolenți, absenți la ce se întâmplă în jurul lor. Nu se pot provoca reflexele de prindere și agățare.
- Motilitatea este redusă: copiii nu se ridică, nu merg, nu se alimentează singuri.

- Vorbirea nu apare sau apare tardiv și este deficitară – copilul nu înțelege limbajul vorbit sau mimat.

- Alterarea profundă a dezvoltării și diferențierii sistemului nervos duce la deficite grave – diverse grade de idiolenie –, la care se pot adăuga surditate, surdo-mutitate, bătăială, etc., existența individului fiind deseori redusă la viața pur vegetativă.

Accentuăm că tulburările neuropsihice sunt irecuperabile dacă tratamentul substitutiv nu este început înaintea încheierii procesului de mielinizare (la cca 12-18 luni).

- Ca ultim element semnalăm defectuoșitatea sexualizării. Organele genitale rămân infantile, iar pubertatea nu se instalează sau survine tardiv, incomplet și dizarmonic.

Mixedemul infantil

Este o formă clinică cu atât mai gravă cu cât a debutat la o vârstă mai fragedă.

Manifestări clinice: tulburări de creștere și diferențiere în concordanță cu vârsta când apare insuficiența, de la aspectul asemănător cu cel din mixedemul congenital, până la cel din insuficiența tiroidiană a adultului. Amințim existența tulburărilor procesului de sexualizare cu pubertate tardivă și incompletă.

Semiologia de laborator

În completarea semiologiei clinice a insuficienței tiroidiene, examenele de laborator aduc date despre modul în care este afectată morfofuncțional tiroida și mecanismul care a produs tulburarea tiroidiană – prin demonstrarea locului afectat – primitiv tiroidian sau secundar, prin leziune hipotalamo-hipofizară.

Investigarea morfologică a tiroidei

Scintigrama tiroidei va proiecta imaginea tiroidei, a dimensiunilor sale sau absența sa,

cu diminuarea sau lipsa captării globale sau zonale a iodului.

Kewexul tiroidian – asemănător scintigrafiei – nu necesită administrarea prealabilă a iodului.

Ultrasonograma permite localizarea și măsurarea exactă a porțiunilor din tiroidă care prezintă modificări morfologice; completează scintigrafia, furnizând date despre conținutul formațiunilor nodulare nefuncționale (pline sau chistice).

Termografia – asociată cu scintigrama – dă date asupra potențialului malign sau benign al zonelor necaptante.

Biopsia tiroidiană este utilă pentru diagnosticul pozitiv al cauzei insuficienței tiroidiene provocată de noduli maligni, benigni sau tiroidite.

Investigarea funcției tiroidei

Teste de apreciere directă:

a. Capacitatea de a capta iodul

Radioiodocaptarea – în hipotiroidismul dobândit valorile sunt constant și sever scăzute. În unele forme de mixedem congenital cu gușă, valorile pot fi normale sau crescute (valori normale la 2 ore: $12 \pm 5\%$; la 24 ore: $25 \pm 5\%$), în această situație fiind necesară efectuarea testului de descărcare la perclorat.

Valori scăzute ale radioiodocaptării se constată și în tiroidite sau prin saturarea organismului cu iod.

b. Capacitatea de a livra în circulație hormoni tiroidieni

PBI (Protein Bound Iodine) – dozarea iodului proteic este valabilă la indivizii care nu au primit iod în cursul săptămânilor anterioare examinării (medicamentos sau alimentar).

În insuficiența tiroidiană valorile sunt scăzute sub $4 \mu\text{g/dl}$ (valori normale $4-8 \mu\text{g/dl}$).

O serie de factori modifică în minus valorile iodemiei, fără a fi expresia unei deficiențe a funcției tiroidiene. De exemplu: valori scăzute ale TBG de origine ereditară, diminuarea legării tiroxinei de TBG dată de excesul de androgeni, anabolizante, glucocorticoizi, în tratamentul cu difenilhidantoine, diuretice mercuriale, salicilați, în sindromul nefrotic sau ciroză.

Tiroxina serică (T_4 -RIA) – valorile normale sunt de 5,5-14 $\mu\text{g/dl}$.

Este scăzută în insuficiența primară și secundară tiroidiană, de asemenea în gușa endemică.

Valorile pot fi alterate și în cazul modificării capacității de legare a proteinelor și depind de concentrația de TBG serice. Valorile scăzute se constată după tratamente cu androgeni, anabolizante steroidiene, corticoizi. Valorile nu sunt alterate în cazul absorbției excesive de iod exogen.

Triiodotironina serică (T_3 -RIA); valorile normale sunt de 80-200 ng/dl. Ele concordă în general cu T_4 .

Dozarea cantitativă a tiroxinei libere (FT_4) și *triiodotironinei libere* (FT_3) – măsoară fracțiunea activă a hormonilor tiroidieni și reflectă cel mai exact producția tiroidiană.

În hipotiroidie valorile sunt scăzute.

Teste de apreciere indirectă a funcției tiroidiene prin modificările produse în:

a. Metabolismul lipidic

Colesterolemia are valori totdeauna crescute (LDL-colesterolul în special).

Beta-lipoproteinele sunt crescute și scade raportul beta/alfa-lipoproteine.

Apare hipertrigliceridemie.

Intensitatea sindromului hiperlipemic este direct proporțională cu gradul insuficienței tiroidiene. Poate fi considerat un semn de

evoluție a bolii sau al eficienței tratamentului substitutiv.

b. Metabolismul glucidic

– Glicemia *à jeun* scăzută la sau sub limita inferioară a normalului.

– Curba de hiperglicemie provocată plată și cu valori scăzute.

c. Metabolismul bazal

Valorile normale se plasează între 0 și 15%. Valorile scad în hipotiroidie, indiferent de locul leziunii, în insuficiența corticosuprarenală, în sindromul nefrotic, nefroza lipoidică sau după tratament cu sedative, antitiroidiene, corticoizi în doze mari.

d. Modificări enzimatice

Creatinfosfokinaza este crescută (valori normale 1,3-1,8 u).

Lactatdehidrogenaza este, de asemenea, crescută.

Transaminazele glutampiruvică și oxalacetică sunt crescute.

Mioglobina este crescută.

Fosfataza alcalină este scăzută în mixedemul congenital și infantil.

Valorile enzimatice revin la normal când tratamentul restabilește eutiroidia.

e. Modificări hematoformatoare

Anemia este semnalată la 36-60% dintre hipotiroidieni. Cel mai frecvent apare anemia normocromă, normocitară, ușoară prin producția scăzută de eritroproteină.

Mai apar anemia feriprivă, secundară de obicei menometroragiilor, și anemia macrocitară prin deficit de vitamina B_{12} sau acid folic.

f. Modificări bioelectrice

Electromiograma (EMG) – traseul prezintă aspectul unei miopatii: voltaj redus, durată scurtă a unității motorii, polifazicitate, descărcări repetative (dublete, triplete, multiple).

Electrocardiograma (ECG) arată modificări importante: microvoltaj al complexului QRS, distanțarea complexelor QRS, reducerea amplitudinii undei P, prelungirea intervalului PQ, turtirea sau negativarea undei T.

Electroencefalograma (EEG). Traseul este hipovoltat, predomină undele lente, uneori apar semne de suferință de focar.

QKd – măsurarea intervalului de timp dintre complexul QRS și sunetul atrial depășește mult în hipotiroidie valorile normale (185-235 ms).

g. Modificări musculare

Reflexograma ahiliană (valori normale 260-320 ms).

În insuficiența tiroidiană se constată întârzierea evidentă a fazei de relaxare, valorile reflexogramei depășind 320 ms.

Examenul repetat în timp permite aprecierea eficienței tratamentului.

h. Modificări radiologice

- pulmonare – prezența lichidului pleural uni- sau bilateral; pleurezie mixedematoasă;
- cardiace – matitatea cardiacă mult mărită, aspect caracteristic de „cord în carafă“, expresie a exsudatului pericardic – pericardita mixedematoasă;
- digestive – evidențiază megadolicocolonul și întârzierea eliminării substanței baritate;
- colecistografia evidențiază vezicula biliară mare, cu mobilitate scăzută, uneori atonă, cu calculi biliari;
- osoase: radiografia craniului – importantă în mixedemul congenital – evidențiază craniul brahicefal, cu corpul sfenoidal și clivusul scurtate, pneumatizare slabă a oaselor de la bază și a osului frontal; rădăcina nasului

adâncită, fontanelele și suturile craniene persistă mult timp deschise;

- șaua turcească este frecvent balonizată, chiar mare, mai ales în insuficiențele de durată și netratate;
- coloana vertebrală prezintă modificări în mixedemul congenital, mai ales ale primelor vertebre lombare, care sunt turtite cuneiform; frecvent – cifoză și *spina bifida*; rar se constată spondilolistezis;
- bazinul este în general strâmtorat, cu articulațiile coxo-femorale lărgite.

Vârsta osoasă – în insuficiența tiroidiană congenitală examenul radiologic, practicat în vederea stabilirii vârstei osoase, este obligatoriu și patognomonic, deoarece arată întotdeauna o întârziere variabilă, direct proporțională cu insuficiența, a apariției nucleilor de osificare.

Este afectat în primul rând momentul apariției nucleilor de osificare și nu mărimea lor.

Întârzierea vârstei osoase este globală, nearmonioasă, asimetrică.

Disgenezia epifizară constituie, împreună cu aprecierea vârstei osoase, un element de bază pentru diagnosticul mixedemului congenital. Radiografic, aceasta se exprimă prin nucleii epifizari formați din mai multe insule de mărimi diferite, mai mult sau mai puțin izolați. Frapează aspectul nearmonios, greu de delimitat al nucleului epifizar. În general sunt interesați nucleii epifizari ai tuturor oaselor lungi.

• Alte modificări hormonale

Valorile bazale ale STH sunt adesea scăzute în mixedemul congenital și în cel infantil (gena de GH se exprimă numai în prezența unor concentrații adecvate de hormoni tiroidieni).

Noradrenalina este crescută, iar adrenalina scăzută.

În insuficiențele tiroidiene vechi netratate, valorile 17 OHCS și ale cortizolului plasmatic sunt scăzute.

Teste care evidențiază cauzele disfuncției și locul leziunii tiroidiene

Anticorpii antitiroidieni sunt prezenți în insuficiența tiroidiană de origine autoimună, cu titru variabil.

Se determină tipurile de anticorpi antitreoglobulinici, antimicrosomali, anticoli-dali, antinucleari.

Dozarea TSH – în insuficiența tiroidiană primară, prin defrenaj hipofizar, hormonul tireotrop atinge valori ridicate ($> 5 \mu\text{U/ml}$).

Proba de stimulare la TSH este pozitivă în insuficiența tiroidiană secundară prin leziune hipotalamo-hipofizară.

Proba la TRH demonstrează leziunea hipotalamică.

Valoarea diagnostică a semnelor din hipotiroidie în funcție de frecvența lor (după Hazard)

<i>Semne cu frecvență peste</i>	<i>90%</i>
– astenia	99%
– tegumente uscate	97%
– bradicardia	95%
– bradilalia	91%
<i>Semne cu frecvență între</i>	<i>70 și 90%</i>
– frilozitatea	89%
– absența transpirației	89%
– macroglosie	82%
– căderea părului	76%
– crampe musculare	$> 70\%$
<i>Semne cu frecvență între</i>	<i>50 și 70%</i>
– tegumente palide	67%
– deficit de memorie	66%

– tranzit intestinal lent	61%
– creștere în greutate	59%
– edeme periferice	55%
– dispnee	55%
– voce răgușită	52%

Principii și metode terapeutice

Tratamentul *hipofuncției tiroidiene primare* are scop atât profilactic, cât și curativ:

Profilactic, se impun:

- prevenirea și tratarea distrofiei endemice tireopate;
- folosirea judicioasă și controlată a drogurilor ce pot interfera procesele de biosinteză tiroidiană sau de conversie periferică a T_4 în T_3 ;
- tiroidectomia chirurgicală sau cu izotopi cât mai economicoasă sau, atunci când nu este posibil, imediat controlată substitutiv, pentru a se împiedica constituirea tabloului clinic al hipotiroidismului.

Tratamentul are drept scop:

- substituția deficitului de T_4 și T_3 ;
- blocarea excesului de TRH și, consecutiv, de TSH.

Ambele deziderate se realizează prin aceleași mijloace: administrarea de hormoni tiroidieni, individualizată și gradată, în funcție de formă, intensitate, vârstă, complicații viscerale și metabolice.

1. Substituția deficitului de T_3 și T_4 va asigura:

- creșterea și dezvoltarea în parametri normali;
- acoperirea perioadei de dependență morfofuncțională a SNC față de hormonii tiroidieni;
- derularea normală a proceselor metabolice;

- încetinirea fenomenului de ateroscleroză (prin revenirea la normal a LDL-colesterolului);
- anularea acumulării de mucopolizaharide (prin creșterea metabolizării acestora) și, ca urmare, a infiltrației;
- creșterea nivelului tiroxinei circulante peste 8 $\mu\text{g/dl}$ (normal până la 12 $\mu\text{g/dl}$) și a triiodotironinei la o medie de 150 ng/dl (normal până la 200 g/dl), valori ce supresează TSH-ul sub 4,5 $\mu\text{U/ml}$.

2. Blocarea excesului de TRH și, consecutiv, de TSH se realizează prin refacerea mecanismului de feedback și va avea drept rezultat: excluderea efectului morfogenetic – trofic – al TRH asupra celulelor antehipofizare secretoare de TSH și PRL și, de asemenea, al TSH-ului asupra celulelor tiroidiene și amendarea procesului reactiv de hiperplazie sau de transformare adenomatoasă a acestora.

Mijloace terapeutice

1. Tiroida pulbere – extract de tiroidă uscată, de origine bovină sau porcină. Raportul T_4/T_3 în aceste produse se situează între 2,5 și 4 la 1. Se pot administra exclusiv oral. Își manifestă acțiunile după 6-7 zile de la începerea administrării.

Rar prezintă efecte secundare de tip alergic. Dozele variază în funcție de vârstă și de intensitatea tulburărilor; se începe cu 8-15 mg/zi în prima săptămână, apoi se crește săptămânal cu 15 mg/zi până la doza totală de 100-200 mg/zi . Se administrează aceste doze până la anularea semnelor de insuficiență tiroidiană, chiar cu apariția elementelor toxice, după care se scad la valori suficiente pentru a menține T_3 - T_4 și TSH-ul în cifre normale – doze de întreținere. Administrarea săptămânală, cu 2-3 zile pauză, evită supradozajul.

În mixedemul congenital sau în cel infantil se începe cu doza de 30 mg/zi , crescând cu 30 mg săptămânal, până la limita de toleranță, aproximativ 120-150 mg/m^2 suprafață corporală/24 ore, într-o singură priză.

Eficiența terapiei o dau valorile plasmatiche ale hormonilor tiroidieni, dar cea mai sigură este aprecierea clinică.

Jocul dozelor la cei cu afectare cardiacă primară sau secundară insuficienței tiroidiene va fi dat de confortul clinic și de laborator (ECG, fonocardiogramă etc.) și se va asocia cu coronarodilatatoare, β -blocante, tonice cardiace, blocanți ai canalului calciului etc.

Menționăm că 5 mg de extract tiroidian reprezintă echivalentul a 0,5 mg de T_4 .

Tot ca hormon natural se folosește tiroglobulina de porc, produs bogat în T_3 , fără avantaje speciale față de extractul de tiroidă.

Prođuși comerciali – pulbere de glandă tiroidă: Tiroida, drajeuri a 0,045 g ;

2. Tiroxina (Levotiroxina de sodiu – LT_4), produsul sintetic cu cea mai largă folosință, asigură substituția fiziologică, fiind hormon-depozit supus conversiei periferice în T_3 în funcție de necesități.

Absorbția sa la nivelul tractului digestiv se situează între 30 și 90% (în funcție de lianți), cu un coeficient crescut când priza orală este administrată pe nemâncate. Perioada de înjumătățire este de 6-9 zile.

Doza maximă este de 200 $\mu\text{g/zi}$, doză ce menține un T_4 plasmatic de 9 $\mu\text{g}\%$.

Dozele sunt individualizate și progresive în funcție de vârstă și de starea cordului (tabelul XIV).

În mixedemul congenital, necesarul substitutiv raportat la greutatea corporală variază în sens invers proporțional cu vârsta (tabelul XV).

Dozele terapeutice ale tiroxinei

Vârsta bolnavului	Doza inițială de T ₄ zilnic (în µg)	Rata de creștere	Doza de întreținere
nou-născuți	25	12,5 µg din 3 în 3 luni	la 1 an 50-75 µg/zi
2-10 ani	50	12,5-25 (µg la 1-2 luni	150-200 µg/zi
sub 45 de ani cardiac normal	100	25-50 µg la 1-2 luni	100-200 µg/zi
peste 45 de ani cardiac normal	50	25-50 µg la 2 luni	100-200 µg/zi
sub/peste 45 de ani cardiac afectat	25-50	12,5-25 µg, la 2 luni	100-150 µg/zi

Tabelul XV

Substituția cu tirozină în mixedemul congenital

Vârsta	Doza (în µg) pe kilocorp/zi	Doza totală zilnică (în µg)
1- 6 luni	7-12	25-50
6-12 luni	6-8	50-75
1-5 luni	4-6	75-150
5-10 ani	3-5	100-200
10-20 de ani	2-3	100-250

Produse comerciale: *Euthyrox*, *Levothyroid*, *Syntroid*, *Thyro4*, *LevoThyroxine*, *Thiro-hormone* etc. – tabl. a 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300 µg.

Semnalăm existența a T₄ soluție, care se administrează sub formă de picături: 1 pic. = 1 ctg de extract tiroidian = 0,1 mg T₄.

3. Triiodotironina (Liotironina de sodiu L-Tg) – produs sintetic de absorbție rapidă (1-3 ore) și crescută – 90-100%. Se administrează

când este necesară o acțiune imediată sau când se urmărește anularea promptă a efectelor substitutive ale hormonilor tiroidieni (în cancerul tiroidian), necesară investigațiilor. Administrarea zilnică poate ajunge la 60-80 µg, în mai multe prize. Poate induce semne tranzitorii de tireotoxicoză.

Triiodotironina penetrează cu ușurință bariera fetoplacentară la femeile gravide cu hipotiroidism primar. Se preferă un grad

minim de supradozaj pentru a evita dezvoltarea gușii la nou-născuți.

Preparate comerciale: *Tiroton*, *Thybon*, *Cytonel* etc.

4. Amestecul de L-T₄ și L-T₃ – amestec de produși hormonal sintetici în proporție de 4:1 sau 5:1, echivalenți aproximativ cu concentrația din tiroida pulbere-extract; îmbină proprietățile și efectele celor doi constituenți, dar nu prezintă avantaje față de terapia singulară cu T₄, terapie capabilă adaptării rapide cerințelor în economia organismului, convertind T₄ prin monodeiodare în T₃. De exemplu, un comprimat de Novothyral = 100 μg Na-levotiroxin (T₄) + 20 mg Na-liotironin (T₃) = 150 μg Na-levotiroxin (T₄) = 0,1 g tiroidă pulbere.

Produși comerciali: *Liotrix*, *Thyreotom*, *Novothyral* etc.

Thyreotomul este dozat la jumătate față de Novothyral.

Dozele de Novothyral indicate în funcție de greutate sunt:

- până la 10 kg – 1/4 comprimat/zi;
- până la 20 kg – 1/2 comprimat /zi;
- peste 20 kg – 1/2 comprimat/zi.

5. Dextrotiroxina – hormon tiroidian sintetic – dextrogir – cu efect substitutiv slab, dar activ și eficace hipocolesterolemiant.

Fiind bine tolerat de cardiaci, se folosește în insuficiența tiroidiană cu afectare cardiacă (în special ischemică). Ameliorarea clinică și electrocardiografică permite administrarea L-tiroxinei. Doza folosită se situează între 2 și 4 mg/zi.

Produse comerciale: *Dethyron*, *Nadrothyron*, *Debretol*, *Dynothel* etc. – tabl. a 2 mg.

De reținut:

- la bolnavii cu disfuncție asociată corticopurarenală secundară prin afectarea

fie a axului hipotalamo-hipofizo-adrenal, fie primar adrenală (sindrom Schmidt), tratamentul cu hormoni tiroidieni poate agrava hiposuprarenalismul și induce criza acută;

- substituția tiroidiană se va institui după echilibrarea adrenală prin terapie cortizonică;
- intervențiile chirurgicale la hipotiroidieni – indiferent de tip și organ – dacă este posibil, se vor amâna până la asigurarea eutiroidiei; în caz de urgență sau substituție incompletă, evoluția va prezenta doar o relativă securitate datorită tulburărilor trofice și metabolice induse de hipotiroidism.

Dozele de hormoni tiroidieni se adaptează în funcție de gradul alterărilor metabolice și al celor viscerale, de terapia asociată, sezon, astfel:

- crește necesarul în tratamentul cronic cu insulină sau sulfamide hipoglicemiante;
- cresc efectele anticoagulantelor;
- scade rapid și considerabil efectul digitelei și β-blocantelor;
- reduce rata administrării diureticelor și/sau soporificelor și crește rata administrării sedativelor;
- rășinele de legare (colestiramina) reduc masiv absorbția, motiv ce face ca administrarea hormonilor tiroidieni să preceadă cu câteva ore această terapie;
- mărirea dozelor de hormoni tiroidieni se impune în tratamentul cu Dilantin, pentru a recupera rata lor rapidă și crescută de metabolizare;
- doze crescute în perioadele cu temperaturi scăzute.

Coma mixedematoasă

Principii terapeutice

Cunoașterea existenței acestei posibilități evolutive a insuficienței tiroidiene severe

cronice impune măsurile profilactice de combatere a factorilor declanșatori:

- procese infecțioase acute sau cronice;
- traumatisme;
- accidente cardiovasculare;
- administrarea intempestivă de sedative sau narcotice;
- întreruperea bruscă a terapiei substitutive sau folosirea de produse tiroidiene depreciate.

Factorii care determină rata crescută a mortalității sunt: durata comei și rapiditatea de instituire a tratamentului, factori ce motivează aplicarea manevrelor terapeutice imediat ce bănuim diagnosticul, chiar dacă nu avem confirmarea laboratorului. Este necesară însă recoltarea plasmei pentru dozările hormonale (tiroidiene și corticosuprenale) pe aceeași sondă ce va folosi terapiei.

Tratamentul comei mixedematoase are următoarele obiective (ordinea este diferită, după autori):

- combaterea insuficienței adenale asociate;
- corectarea tulburărilor hidroelectrolitice și a hipoglicemiei;
- ventilația asistată;
- substituirea acută cu hormoni tiroidieni;
- combaterea hipotermiei;
- combaterea patologiei asociate.

1. Combaterea insuficienței adenale – datorită riscului crescut de insuficiență adrenală acută asociată, ca o consecință a mixedemului primar, a dublei leziuni autoimune tireo-adenale (sindrom Schmidt) sau a dereglării axului hipotalamo-hipofizar, se impune administrarea de hemisuccinat de hidrocortizon, intravenos, în doze de șoc, 100-500 mg la 8 ore. Durata administrării depinde de evoluția bolnavului, progresiv redusă, până la renunțare, când starea acută dispare.

Administrarea glucocorticoizilor este justificată, deoarece:

- asigură substituția adrenală;
- refac depozitele de glicogen;
- au acțiune hiperglicemiantă;
- reduc edemul cerebral și potențează diureza;
- produc reechilibrare electrolitică;
- cresc toleranța la tiroxină.

2. Corectarea tulburărilor electrolitice și a hipoglicemiei este asigurată în parte de corticoterapie și, de asemenea, de amendarea hipotiroidismului prin tiroxină.

În hiponatriemiile severe și/sau în hipoglicemiile profunde se vor administra soluții saline și/sau glucozate ca în insuficiența corticosuprenală acută, în medie 30-50 ml/kilocorp/zi.

3. Ventilația asistată se impune datorită faptului că întreruperea respirației este cauza majoră a decesului (ca o consecință a diminuării sensibilității centrilor nervoși ai respirației, ce duce la hipoxie și hipercapnie și/sau frecvent asocierea cu pneumonia și blocajul pulmonar). Se vor inspecta căile respiratorii și se vor degaja, instituindu-se respirația artificială, eventual traheostomie (motivată de infiltrația masivă a limbii).

Reanimarea respiratorie asociată cu oxigenoterapia este de un real folos, pentru că asigură necesarul de oxigen în special al mușchiului cardiac, necesar crescut prin administrarea substitutivă a tiroxinei.

4. Substituția tiroxinică se va face imediat după restabilirea respirației, concomitent cu ventilația pulmonară asistată.

Se folosesc doze mari, cu acceptarea riscului inducerii aritmiilor cardiace serioase, ca unică soluție de menținere a vieții.

Doza de L-tiroxină în administrarea unică intravenoasă este de aproximativ 7 μg/kilo-

corp, maximum de 500 μg , doză de încărcare ce reușește să restabilească rapid nivelul de T_4 și T_3 și este necesară pentru saturarea proteinelor serice de legare a hormonului.

De reținut că încărcarea cu T_4 a individului adult eutiroidian este de 700 μg . Motivația administrării de T_4 este următoarea:

- produs ușor accesibil pentru administrare i.v. ;
- posibilitatea administrării unei doze unice datorită capacității majore de depozitare a T_4 față de T_3 ;
- tiroxina extratiroidiană este sursa majoră de triiodotironină prin procesul de monodeiodare în țesuturile periferice, asigurând astfel o concentrație periferică de T_3 cvasistabilă (administrarea directă a T_3 antrenează variații foarte mari ale concentrației ce induce creșterea incidenței tulburărilor cardiace).

Doza dată i.v. de 500 mg de L- T_4 este urmată de administrarea prin sonda gastrică a 12,5 μg de T_4 la interval de 6 ore, până la obținerea ameliorării, după care se poate continua cu tratamentul de croazieră, oral, cu doze de T_4 între 150 și 200 $\mu\text{g}/\text{zi}$.

Tratamentul cu L-tiroxină este acceptat de majoritatea endocrinologilor, cu toate că există și alte alternative terapeutice. Astfel, administrarea de L- T_3 în doze de 20-40 μg i.v. la 6 ore este argumentată de:

- efectele metabolice ale T_3 care apar mai repede decât ale T_4 ;

– escamotarea blocajului metabolic, consecință a marasmului din coma mixodematoasă, care reduce transformarea periferică a T_4 în T_3 .

Mortalitatea în statisticile acestei scheme terapeutice fiind ridicată, aplicarea ei rămâne discutabilă.

5. Combaterea hipotermiei se impune cu stringență, dar fără să se forțeze creșterea bruscă a temperaturii corpului. Încălzirea activă, brutală poate prezenta oarecare pericolozitate, ca urmare a trecerii de la vasoconstricție periferică intensă la vasodilatație bruscă, cu riscul de producere a șocului.

De notat însă că hipotermia este foarte marcată, citându-se cazuri de scădere a temperaturii corporale până la cca 25 grade, ceea ce necesită aparatură specială de înregistrare.

Revenirea temperaturii la valorile normale se va remarca în primele 24 ore după administrarea tiroxinei.

6. Combaterea patologiei asociate, în special a celei infecțioase – frecvent pulmonară sau renală –, care poate grăbi instalarea și mări gravitatea comei mixedematoase, necesită tratament cu antibiotice cu spectru larg.

Antibioterapia este indicată chiar în absența febrei sau a leucocitozei, fenomene inițial mascate de reactivitatea scăzută a organismului, dar care devin evidente prin substituție tiroidiană.

Subliniem că în cursul fazei acute a comei mixedematoase întreaga medicație se poate administra exclusiv pe cale intravenoasă, cale ce asigură o absorbție convenabilă.

TIROIDITELE

Tiroiditele sunt inflamații acute, subacute sau cronice ale glandei tiroide. Când survin pe o gușă preexistentă, se numesc *strumite*.

Inflamația, afectând un organ endocrin, se va manifesta prin două grupe de simptome:

- simptome locale, regionale și generale, proprii infecției;
- simptome funcționale, proprii tiroidei.

Tiroiditele acute

Etiopatogenie

Tiroiditele acute piogene sunt afecțiuni rare ale glandei tiroide și sunt determinate de infecții cu germeni piogeni, de obicei infecții secundare determinate de un focar infecțios. Sunt consecința extinderii unui proces infecțios de vecinătate – amigdalian, faringian, laringian etc. – sau a unei septicemii printr-un focar infecțios la distanță, etiologic foarte divers: stafilococ auriu, streptococ hemolitic, pneumococ etc.

Infecția tuberculoasă a tiroidei este menționată mai jos.

Semiologie clinică

Simptomele locale, regionale și generale sunt diferite în raport cu intensitatea fenomenului inflamator.

Simptomele locale

Simptomele locale sunt reprezentate prin tetrada clasică a oricărei inflamații floride.

Tumor

Tiroida se hipertrofiază. Dacă procesul inflamator survine pe o tiroidă indemnă, hipertrofia, în general moderată, poate interesa glanda în totalitate sau un singur lob. Consistența este uniformă și renitentă. Dacă se formează abcese, apar zone de fluctuență.

Dacă procesul inflamator apare pe o gușă preexistentă, zona afectată de procesul inflamator este inclusă într-o hipertrofie tiroidiană de aspect variat ca volum și consistență: gușă mare sau foarte mare, neuniformă, multinodulară etc.

Dolor

Tiroida este dureroasă spontan sau la palpare (datorită distensiei capsulei tiroidiene). Zona dureroasă poate fi circumscrisă sau difuză în întreaga glandă. Mobilizarea glandei prin deglutiție poate provoca dureri tiroidiene intense.

Calor

Regiunea afectată este caldă.

Rubor

Culoarea tegumentelor din zona inflamată este roșu-aprins.

Simptomele regionale

Ganglionii lanțului lateral al gâtului se palpează și uneori sunt dureroși.

Durerea poate depăși zona tiroidiană și interesa mușchii regiunii anterioare a gâtului, jenând sau făcând imposibilă mișcarea capului.

Uneori apar dureri la deglutiție sau dureri iradiate la urechi, faringe, cap.

Când hipertrofia tiroidei este mare, pot apărea compresiuni vasculare pe trahee, esofag etc.

Simptomele generale

Ascensiunea termică până la 39-40°.

Frisoane repetate.

Stare de curbatură, cefalee, mialgii, artralгии, astenie.

Manifestări funcționale proprii tiroidei

În tiroiditele acute funcția tiroidiană este moderat afectată, mai ales în faza floridă a bolii când pot apărea semne atenuate de hipertiroidie, mascate însă, în majoritatea cazurilor, de starea infecțioasă. În tiroiditele acute punem în evidență:

- leucocitoză importantă cu polinucleare numeroase;
- PBI, T₃, T₄ inițial crescute prin distrugerea foliculilor tiroidieni;
- anticorpi absenți;
- radioiodocaptarea (RIC) foarte scăzută; revine la valori normale după remiterea inflamației;
- scintigrama tiroidiană desenează o tiroidă hipocaptantă sau nulă;
- metabolismul bazal crescut, determinat însă de febră.

Durerea prezintă în 100% din cazuri are următoarele localizări:

- | | |
|-----------------------------|----------|
| • zona anterioară a gâtului | 90% sub |
| | formă de |
| = tiroidă durerosă | 85% |
| = dureri difuze | 60% |
| • otalgice | 70% |
| • faringiene | 50% |
| • cervicale | 40% |
| • disfagie | 20% |

- | | |
|--------------------------|------|
| – astenie | 85% |
| – stare febrilă | 55% |
| – nervozitate | 50% |
| – transpirații | 50% |
| – V.S.H. foarte crescută | 100% |

Semiologia de laborator

Viteza de sedimentare este foarte mare, putând depăși 100 mm/1 oră.

Leucocitoză importantă cu polinucleare numeroase. TSH-ul este supresat. T₃ și T₄ sunt crescuți, iar RIC tiroidiană este scăzută.

Principii, metode și mijloace terapeutice

Tratamentul urmărește:

- a) combaterea factorului etiologic;
- b) excluderea zonei afectate (eventual pe cale de abcedare sau abcedată);
- c) substituție tiroidiană.

a. Combaterea factorului etiologic constă în antibioterapie intensă cu antibiotice administrate în funcție de antibiogramă, când aceasta a putut fi efectuată (din focarele de vecinătate sau prin hemocultură), sau cu antibiotice cu spectru larg, când factorul etiologic nu a fost identificat. Un tratament cu antibiotice prompt instituit, bine condus și eficient, poate asigura vindecarea completă, fără sechele funcționale.

b. Când situația clinică o impune – abces sau tendința de abcedare – se trece la tiroidectomie subtotală parcimonioasă sau largă, în funcție de extinderea procesului inflamator, tiroidectomie efectuată de un chirurg avizat, cu precauția de a nu se rupe capsula tiroidiană și asigurând drenajul prompt, cu aspirație continuă, pentru a evita invazia țesuturilor din jur și în special a mediastinului.

c. Tratamentul substitutiv cu hormoni tiroidieni se impune doar atunci când antibioterapia

nu a dus la recuperarea completă a țesutului tiroidian, când distrucția endogenă sau exogenă a exclus o parte a țesutului tiroidian activ. Se administrează tiroidă pulbere, L-tiroxină, triiodotironină etc., în funcție de gradul de hipotiroidism indus și având grijă să se mențină valorile normale ale TSH-ului (vezi cap. despre *Terapia insuficienței tiroidiene*).

Tiroidita tuberculoasă

Tiroidita tuberculoasă survine în contextul simptomatic al unei tuberculoze pulmonare.

Simptomele tiroidiene împrumută aspectul clinic al tiroiditei subacute sau cronice (Hashimoto).

Semnele specifice de tiroidită bacilară se stabilesc fie în timpul intervenției chirurgicale, fie prin examenul morfopatologic.

Tratamentul este specific și se realizează și chirurgical cu antituberculoase (hidrazidă, rifampicină, etambutol, pirazinamidă).

Tiroidita subacută (tiroidita De Quervain, tiroidita granulomatoasă)

Etiopatogenie

Este consecința unei inflamații acute sau subacute virale (virus Coxsackie, echovirusuri, virusuri gripale sau adenovirusuri) – peste 50% dintre pacienți având în antecedentele imediate o infecție a căilor respiratorii superioare (există un ritm sezonier).

Boala este asociată cu HLA-Bw35, femeile fiind mai frecvent afectate decât bărbații.

Semiologie clinică

Manifestările clinice sunt asemănătoare tiroiditei acute, dar nu atât de zgometoase:

tumor fără fluctuență sau tendință la abcedare, dolor (spontană sau la palpare), calor, rubor. Uneori durerea este minimă (cu iradiere în gât, ureche, mandibulă) sau necaracteristică, așa că pacientul nu consultă medicul (poate fi confundată cu faringita), ceea ce are consecințe morfologice tardive – noduli tiroidieni – sau funcționale – hipotiroidie. Consistența tiroidiei este fermă. Clinic, apar semne de tireotoxicoză cu hipofuncție tiroidiană tranzitorie datorită ruperii foliculilor tiroidieni și eliberării consecutive de hormoni tiroidieni.

Semiologie de laborator

Examenale de laborator evidențiază:

- radioiodocaptare foarte scăzută în perioada de instalare a bolii, crescută în faza de remaniere, normală după vindecare (tiroidă blocată);
- scintigrama tiroidiană – dispersie eterogenă a iodului captat, zonele captante alternând cu zone lacunare;
- ecografia tiroidiană – structură hipodensă, mozaică;
- PBI, T₄, T₃ crescuți în faza floridă, apoi scăzuți;
- cromatografic, evidențierea unor produși tireoglobulinici, mono- și diiodotirozină;
- VSH crescută (peste 100 mm);
- anticorpii antitireoglobulinici pot fi crescuți tranzitoriu, la un titru moderat, sensibil mai scăzut decât în tiroidita autoimună;
- numărul de leucocite ușor crescut sau normal.

Principii, metode și mijloace terapeutice

Obiectivele terapiei sunt:

- combaterea inflamației tiroidiene;
- anularea tireotoxicozei tranzitorii;
- substituția hipotiroidismului indus.

Combaterea inflamației tiroidiene necesită, în funcție de stadiul evolutiv și de intensitatea fenomenelor în momentul punerii diagnosticului, terapie cu antiinflamatoare nesteroidice sau steroide.

Stabilirea precoce a diagnosticului face ca tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidice să fie benefic, economic și suficient prin efectul antiinflamator, analgezic și antipiretic al acestora.

Se poate administra (cităm produsele cele mai uzuale):

- *Aspirina* – 2-3 g/zi;
- *Fenilbutazona* – 600-800 mg/zi (drajeuri sau supozitoare);
- *Fehinison* – 6-8 comprimate/zi – se preferă datorită combinației fenilbutazonei cu substanțe antiacide și antihistaminice;
- *Indometacin* – 76-150 mg/zi (drajeuri sau supozitoare);
- *Percluzone* (combinația de fenilbutazonă cu flofexamidă) 800-1 2000 mg/zi;
- *Rewodina* (Voltaren) (diclofenac sodic) – 100-150 mg/zi.

Dacă fenomenele dureroase nu cedează vizibil în câteva zile sau dacă diagnosticul s-a pus cu întârziere, cel mai eficace tratament este cel cu antiinflamatoare de tip steroid, precum: *Prednison* (D-dehidrocortizon) – în doză de 30-50 mg/zi, timp de 10-14 zile, cu reducere treptată și lentă a dozei în următoarele 30-40 de zile.

Asocierea controlată a tipurilor de antiinflamatoare poate reduce doza și durata administrării lor.

Controlul eficienței terapiei antiinflamatoare îl reprezintă normalizarea stabilă, de durată, a vitezei de sedimentare a hematiilor.

În cazurile rezistente sau recidivante se poate încerca radioterapie în doze antiinflamatorii 300-600R.

Distrugerea masivă a țesutului tiroidian (a foliculilor) duce la revărsarea bruscă a depozitelor coloidale de hormoni tiroidieni cu inducerea unei tireotoxicoze tranzitorii ce necesită blocaj beta-adrenergic pe perioada manifestărilor clinice cu: *Propranolol* (Inderal, Trasicor etc.) 40-60 mg/zi, timp de 10-14 zile.

Manifestările tireotoxicozei sunt urmate de fenomene clinice și de laborator de insuficiență tiroidiană primară, care se agravează cu timpul, consecință a distrugerii țesutului tiroidian funcțional, ce necesită tratament substitutiv cu hormoni tiroidieni, de preferat produși de tip: *L-Tiroxina* – 50-100 mg zilnic – sub controlul valorilor plasmatice de T_4 și mai ales de TSH. Dozele de suplimentare tiroxinică trebuie să fie ajustate astfel încât să combată fenomenele clinice de hipotiroidism, fără să blocheze secreția hipofizară a TSH-ului, necesară refacerii țesutului morfofuncțional tiroidian. Durata terapiei substitutive este de aproximativ 6-8 săptămâni, dozele descrescând până la restabilirea funcției tiroidiene normale.

În aproximativ 10% dintre cazuri insuficiența tiroidiană indusă este ireversibilă și necesită terapie tiroxinică de lungă durată.

Alte forme de tiroidită subacută

Tiroidita post-partum, tiroidita nedureroasă

Este o afecțiune ce apare la 2-5% dintre femei în perioada post-partum.

Etiopatogenia este necunoscută, existând elemente comune atât tiroiditei Hashimoto, cât și tiroiditei subacute. În primul caz este vorba despre prezența gușii difuze, cu consistență fermă, a infiltratului limfocitar tiroidian și a anticorpilor antitiroidieni serici, precum

și asocierea cu haplotipurile HLA-DR3 și HLA-DR5. Infiltratul limfocitar este însă mai puțin intens decât în tiroidita Hashimoto și lipsit de centru germinativ, iar procesul de fibroză este și el mai redus. Titrul anticorpilor antitiroidieni este în general scăzut. Aspectul bifazic al tiroiditei post-partum o apropie mai mult de tiroidita subacută.

Tabloul clinic constă în apariția, la 2-5 luni după naștere, a unei guși nedureroase, însoțită de fenomene de tireotoxicoză, de obicei puțin severe. RIC tiroidiană este scăzută, consecutiv atât supresiei TSH-ului de către excesul de hormoni tiroidieni circulanți, cât și alterării funcției celulelor tiroidiene, întrucât răspunsul la TSH-ul exogen este redus sau absent. Acest episod are o durată de aproximativ două luni și o rezoluție spontană.

Jumătate din cazuri revin la eutiroidie, pe care o mențin, iar la cealaltă jumătate, între 6-10 luni post-partum, se instalează o hipotiroidie. Această hipotiroidie are și ea un caracter autolimitativ, eutiroidia revenind după o perioadă de 2-9 luni. La următoarea sarcină reapare întregul sindrom.

Este posibilă absența evoluției bifazice complete, fiind prezent fie doar episodul de tireotoxicoză în primele 6 luni post-partum, fie direct episodul de hipotiroidie la 6-12 luni post-partum.

Aproximativ 5% din paciente dezvoltă în timp hipotiroidism permanent. Gușa se menține la o treime dintre ele.

Femeile care antepartum prezintă anticorpi antitiroidieni au un risc crescut de apariție a tiroiditei post-partum, posibil datorită unui rebound al activității imune supresate în timpul sarcinii.

Tratamentul tiroiditei post-partum în faza tireotoxică este doar simptomatic, vizând manifestările periferice. Constă în blocante beta-adrenergice: Propranolol 60-80 mg/zi. Utilizarea corticoterapiei poate reduce durata fazei tirotoxice, nefiind însă recomandată la femeile care alăptează.

În faza de hipotiroidie se utilizează L-Thyroxină 75-150 mg/zi, în scop substitutiv și supresor al TSH, tratament care se întrerupe după 3-6 luni, valorile ulterioare ale TSH și T₄ indicând de regulă eutiroidia persistentă.

Tiroidita după iradiere

Terapia cu iod radioactiv în patologia hiperfuncțională tiroidiană sau radiațiile externe folosite în scop antiinflamator sau distructiv pentru maladii netiroidiene pot genera rar fenomene de tiroidită subacută și mai frecvent tiroidite cronice. Necroza și inflamația foliculilor tiroidieni indusă de radiațiile β ale ¹³¹I determină uneori tireotoxicoză tranzitorie (cu hipofuncție tiroidiană), pe o perioadă de 1-2 săptămâni.

Terapia are două aspecte:

- profilactic, de protecție a celulelor tiroidiene sănătoase prin inhibiția TSH și blocarea lor funcțională cu hormoni tiroidieni administrați înaintea curei cu izotopi; de asemenea, se administrează Prednison 20-40 mg/zi în prima săptămână după administrarea ¹³¹I;
- curativ – după realizarea fenomenelor de tiroidită și inducerea hipotiroidismului – substituție tiroxinică.

Tiroidita indusă de iod

S-a observat că administrarea dozelor mari de iod poate fi însoțită de fenomene de tireotoxicoză, apărută printr-un proces inflamator

subacut. Medicamentul care determină cel mai frecvent aceste fenomene este amiodarona, care conține 75 mg de iod pe comprimat (necesarul zilnic fiind de 0,2 mg). Clinic, apar semne de tireotxicoză (acestea pot fi anterioare tratamentului care s-a adresat semnelor cardiace greșit interpretate), însoțite sau nu de gușă. Absența gușii nu exclude tireotxicoza, dar impune o abordare terapeutică diferită. Din cauza intoxicației exogene cu iod, evoluția tireotxicozei este prelungită, trenantă.

Investigații:

- PBI și ioduria mult crescută;
- T_4 , T_3 crescuți;
- TSH supresat;
- nu se poate efectua scintigrama tiroidiană (tiroida este blocată);
- pot fi prezenți anticorpii antitiroidieni.

Tratamentul în formele fără gușă se realizează cu Prednison 30-50 mg/zi, iar în formele cu gușă se pot administra antitiroidene de sinteză. De asemenea, se administrează și tratament simptomatic (β blocante adrenergice, sedative – anxiolitice, hipnotice). Chiar sub tratament evoluția poate fi trenantă (câteva luni).

Tiroiditele cronice

Tiroiditele cronice au ca factor etiologic un proces autoimun și reprezintă probabil una dintre principalele cauze de hipotiroidism cu sau fără gușă (formă hipertrofică sau atrofică).

Se descriu:

Tiroidita limfocitară cronică

Denumiri în literatura medicală: boala Hashimoto, tiroidita cronică autoimună, gușă limfomatoasă, tiroidita cronică limfoidă.

Reprezintă cauza majoră de gușă la copii, tineri și adesea după menopauză și este incriminată ca stadiu evolutiv al mixedemului idiopatic cu atrofie totală a tiroidei.

Etiopatogenie

Este o afecțiune autoimună, fapt susținut de prezența infiltratului limfocitar tiroidian difuz, a anticorpilor antitiroidieni circulanți și de asocierea frecventă cu alte boli cu componentă autoimună: insuficiența CSR, diabetul zaharat insulinodependent, insuficiența ovariană, hipofizita limfocitară autoimună, hepatita cronică activă, ciroza biliară, vitiligo, miastenia gravis, sindromul Sjögren, artrita reumatoidă etc. (sindroame poliglandulare autoimune).

În patogenia bolii sunt implicate mecanismele autoimune de tip:

- umoral: anticorpi antimicrosomali (antiperoxidaza-ATPO), care sunt citotoxici;
- celular: limfocitele din infiltratul limfocitar pot elibera limfokine și se pot transforma blastic în prezența antigenelor tiroidiene. Limfocitele T s-au dovedit a avea o capacitate mai redusă de supresie a producției anticorpilor antitiroidieni de către limfocitele B. Este vorba despre un deficit genetic al celulelor T supresor, care permit persistența unor clone interzise de imunocite, ce interacționează cu antigene tiroidiene.

A fost descrisă o susceptibilitate genetică, exprimată printr-o corelație între tiroidita Hashimoto și anumite haplotipuri HLA: HLA-DR3, HLA-DR5 și HLA-DR8.

Este recunoscută și predispoziția familială, manifestată prin existența la membrii

familiei pacientului cu tiroidită Hashimoto a următoarelor afecțiuni: gușă, hipotiroidism, boala Graves-Basedow, precum și a anticorpilor antitiroidieni în absența vreunei manifestări clinice.

Diagnosticul de certitudine îl pune titrul crescut al anticorpilor antitiroidieni asociat cu modificările histopatologice cu infiltrație limfoplasmocitară difuză.

Simptomatologia clinică și de laborator este extrem de polimorfă, deoarece:

- poate evolua fără hipertrofia corpului tiroidian;
- poate debuta ca o tiroidită subacută, care apoi se cronicizează;
- poate debuta ca o gușă moale, difuză;
- poate îmbrăca forma unei guși nodulare, dure.

Semiologia loco-regională

Semiologia loco-regională va fi cea corespunzătoare formei sub care se manifestă boala.

Funcția tiroidiană

Funcția tiroidiană poate avea, de asemenea, cele mai variate aspecte. Astfel, semiologic, se pot stabili:

- semne de hipertiroidie tranzitorie prin distrugerea foliculilor tiroidieni (hashitoxicoză): de boală Basedow, de gușă multiheteronodulară, de gușă basedowiată;
- semne de hipotiroidie (cel mai frecvent): de insuficiență tiroidiană frustă sau chiar de mixedem;
- sunt însă și cazuri în care nu este afectată funcția tiroidiană.

Nu s-a dovedit clar asocierea cu carcinomul tiroidian, dar coexistența cu acesta reprezintă un factor prognostic favorabil (pentru carcinomul papilar).

Semiologia de laborator

Elementul caracteristic îl constituie prezența anticorpilor antitiroidieni (antiperoxidază) la un titru ridicat. De reținut însă că acești anticorpi pot fi prezenți și în alte tireopatii (boala Graves, mixedemul idopatic cu atrofie tiroidiană) sau chiar la eutiroidieni, dar la un titru mult mai scăzut.

În rest, semiologia de laborator oferă datele formei clinice pe care o îmbracă tiroidita cronică, astfel:

- inițial TSH și RIC arată valori crescute, în condițiile în care T_4 , T_3 au valori normale;
- în stadiul tardiv TSH este crescut și RIC, T_4 , T_3 scăzute.

Diagnosticul de certitudine se stabilește histopatologic, prin prezența infiltratului limfoplasmocitar (celulele foliculare pot prezenta modificări citoplasmatiche oxifile patognomonice – celulele Askanazy).

Principii, metode și mijloace terapeutice

Tratamentul medical și/sau chirurgical, urmărește:

- supresia hipofizară de TSH;
- substituția hormonilor tiroidieni;
- combaterea hipertrofiei tiroidiene.

Tratamentul medical, supresiv și substitutiv, este impus de concentrații plasmatiche reduse de tiroxină asociate cu niveluri crescute de TSH.

Ambele deziderate sunt realizate de terapia cu hormoni tiroidieni (vezi tratamentul insuficienței tiroidiene), în special folosirea L-Tiroxinei în doze de 100-200 $\mu\text{g}/\text{zi}$, care induce echilibrarea funcției tiroidiene și micșorarea de volum a tiroidei.

La bolnavii vârstnici și la cei cu modificări ale circulației coronariene dozele de T_4 vor fi ajustate la 25-50 $\mu\text{g}/\text{zi}$, sub tratament cu coronarodilatatoare și controlul periodic al electrocardiogramei.

Dozele de tiroxină trebuie să fie însă suficiente pentru normalizarea nivelului de TSH, fără a elimina răspunsul pozitiv la TRH, care ar indica excesul hormonilor tiroidieni.

În general, supresia terapeutică a TSH-ului cu hormoni tiroidieni reprezintă principalul scop al terapiei.

În cazurile când gușa crește rapid, este indicată asocierea pe o perioadă scurtă, de 4-6 săptămâni, a corticoterapiei – Prednison sau Prednisolon. Doza de 30-40 mg/zi asigură un dublu efect, imunosupresiv și de feedback nespecific, de inhibiție a secreției de TSH.

Distrugerea țesutului tiroidian poate duce la creșterea bruscă a concentrației serice a hormonilor tiroidieni, prin eliberarea lor din depozitele coloidale, ca și prin stimularea celulelor tiroidiene sănătoase din jur de către prostaglandinele în titru crescut la nivelul celulelor afectate, ceea ce induce o stare clinică de tireotoxicoză tranzitorie, numită „hashitoxicoză”. Episodul necesită asocierea tratamentului de blocaj beta-adrenergic cu Propranolol 40-60 mg/zi .

Tratamentul chirurgical al tiroiditei autoimune Hashimoto are indicație majoră numai în cazul în care supresia tireotropă este insuficientă – gușa continuă să crească în dimensiuni și apar fenomene de compresie sau în cazul în care se suspectează degenerarea mitotică.

Se realizează, după caz, tiroidectomia subtotală sau totală, urmată de tratament substitutiv cu hormoni tiroidieni, toată viața,

în doze suficiente pentru a combate instalarea tabloului clinic de mixedem.

Tiroidita fibroasă – tiroidita cronică Riedl

Termeni de literatură medicală: boala Riedl, tiroidita fibroasă invadantă, tiroidita cronică fibroasă. Este o formă clinică rară, cu etiologie neprecizată, după unii autori variantă severă în evoluție a tiroiditei Hashimoto, caracterizată printr-un proces de fibroză proliferativă intratiroidiană, cu extensie extratiroidiană și invazie în țesuturile din jur, trahee, vase, musculatură etc. Clinic, ca o consecință a dimensiunilor gușii, precum și a manifestărilor invazive fibroase regionale, se caracterizează prin fenomene majore de compresie. Apare mai frecvent la femeile de vârstă mijlocie. Se poate asocia cu fibroză retroperitoneală, mediastinală, retrooculară etc.

Semne loco-regionale

Tiroida este mărită de volum în totalitate sau numai unilateral.

Consistența este dură, lemnoasă.

Glanda aderă strâns de formațiunile din jur, determinând prin aceasta, chiar dacă nu este mare, fenomene de compresie: dispnee, disfagie, turgescențe vasculare etc.

Este nedureroasă.

Ganglionii nu se măresc.

Funcția tiroidiană

Funcția tiroidiană nu este alterată în majoritatea cazurilor.

Semne de insuficiență tiroidiană, uneori grave, apar când procesul patologic intratiroidian este extins.

Semiologia de laborator

Semnele de laborator sunt concludente numai în cazurile de hipotiroidie, RIC poate

fi normală sau scăzută, iar anticorpii antitiroidieni pot fi prezenți.

Diagnosticul se stabilește prin examen histologic.

Singurul tratament eficient este corectarea chirurgicală a blocajului rezultat, cu tiroidectomie totală și decompresia și

eliberarea formațiunilor interesate de procesul invaziei fibroase: nervii recurenți, trahee etc.

Tratamentul chirurgical va fi urmat de tratament de substituție pentru combaterea mixedemului iatrogen (vezi *Tratamentul insuficienței tiroidiene*).

NEOPLASMUL TIROIDIAN

În România (1981) frecvența cancerului tiroidian reprezintă sub 1% din totalul cauzelor de deces prin cancer la ambele sexe. Grupele de vârstă cele mai afectate sunt cele trecute de 40 de ani (deși în ultimii ani se înregistrează o creștere a numărului de cazuri la tineri). Se constată o creștere accentuată a morbidității prin cancer tiroidian în ultimele decenii și o dependență a tipurilor histopatologice de vârsta pacientului; astfel, la vârste tinere, este mai frecvent întâlnit carcinomul tiroidian diferențiat, pe când la bătrâni – carcinomul nediferențiat, formă mult mai agresivă, dar mai rară.

Etiopatogenie

Viziunea actuală asupra cancerului tiroidian este de a-l concepe ca pe un proces plurietapizat. Ideea centrală este aceea că tendința de a dezvolta cancer are o bază genetică și este declanșată de factori interni sau externi (iradiere, virusuri, factori de creștere).

Patogenia cancerului tiroidian poate fi explicată prin teoria carcinogenezei multi-stadiale, conform căreia există două procese diferite în carcinogeneză:

1. Inițiere – prin expunere la agenți cancerigeni (de exemplu radiații ionizante), urmată de transformări metabolice și neoplazice ireversibile;

2. Promovarea și stimularea proliferării celulare, proces reversibil.

Inducerea tumorală este un proces lent progresiv și stadializat: primul stadiu este hiperplazia, urmată de stadiul hormonodependent (în care cancerul tiroidian poate produce hormoni tiroidieni) și, în final, de apariția cancerului autonom, capabil de metastazare.

Factorii predispozanți pentru apariția cancerului tiroidian sunt reprezentați de:

- a. *sexul feminin* – este de cel puțin trei ori mai afectat decât sexul masculin (149);
- b. *vârsta copilăriei* – este mai frecvent asociată cu riscul crescut de malignitate al unui nodul tiroidian (fig. 128);
- c. *factori genetici* – dovediți prin existența unor mutații ale unor protooncogene, cum ar fi: C-ras, C-fos, C-myc, C-ret, precum și mutații la nivelul cromozomului 10 în cazul MEN 2.

Unele virusuri oncogene induc sinteza unor proteine care pot inactiva o serie de gene antioncogene, declanșând transformarea malignă celulară. Virusul poate induce un status celular particular prin integrarea fragmentelor de ADN străine în genomul gazdă cu afectarea funcționalității genelor gazdei. Cele mai bine caracterizate produse virale și virusi care inactivează antioncogenele sunt: adenovirusul E1A, antigenul T al virusului simian



Fig. 128. Gușă polinodulară la copil.

40 (SV40) și produșii papilomavirusului uman.

Oncogenele, de origine virală sau nu, codifică proteine care pot acționa la nivelul nucleului sau citoplasmei. Unele oncogene sunt mutante ale genelor celulare normale (protooncogene) implicate în procesul de creștere. Proteinele exprimate de oncogene stimulează creșterea tumorală printr-o varietate de mecanisme directe și indirecte, inclusiv inhibarea funcțiilor antioncogenelor. Extinderea funcțiilor oncogenice modifică comportamentul de multiplicare, astfel încât celulele se pot diviza fără control. Ca urmare, proteinele codificate de oncogene vor stimula creșterea și diviziunea celulară și, în consecință, tumorigeneza.

d. *iradierea* în antecedente a zonei capului și gâtului pentru diverse afecțiuni – în special la copii – este un factor patogenetic sigur stabilit;

e. *stimularea cronică cu TSH* – stimulatorul fiziologic al proliferării tirocitelor este TSH, al cărui efect mitogenic are ca mediator AMP_c . Tiroida poate să reacționeze însă și la alți factori de creștere, cum ar fi EGF (*epidermal growth factor*), IGF (*insuline-like*

growth factor), TGF- β (*factorul de creștere al transformării β*), PDGF (*platelet-derived-growth factor*).

Semiologia clinică

Manifestările locale pot apărea rapid sau lent, la un individ cu tiroida anterior indemnă sau cu gușă preexistentă.

Aspectul tiroidei neoplaziate este extrem de variat, mai ales în fazele incipiente:

- tiroidă aparent normală, nemodificată ca volum și consistență, dar include totuși un nodul canceros mic, decelabil numai chirurgical;
- nodul tiroidian solitar, devenit suspect prin: apariția recentă, creșterea progresivă, consistența dură, contur prost delimitat (fig. 129);
- nodul bine delimitat, moale sau elastic, situat bazal sau istmic;
- gușă mare global, uniformă, moale sau elastică, care a apărut recent însă și crește rapid;
- gușă multinodulară veche (fig. 130), dar care crește brusc în volum.

În fazele incipiente, elementul care trezește suspiciunea de neoplazie este hipertrofia tiroidiană care apare brusc și se dezvoltă rapid

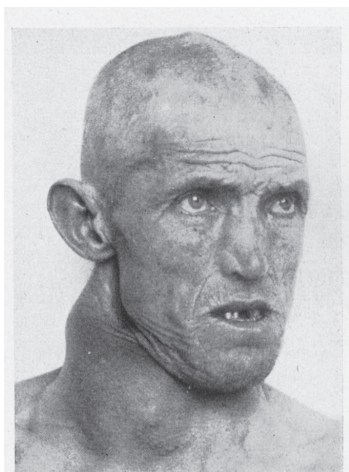


Fig. 129. Carcinom tiroidian.

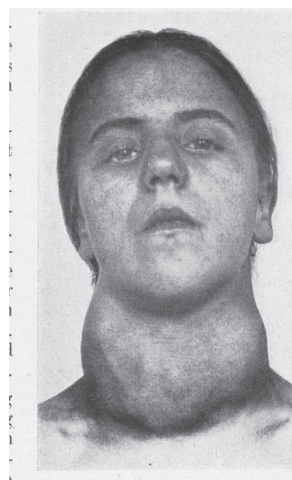


Fig. 130. Gușă mare polinodulară.

sau, în cazul unei guși preexistente, un puseu hiperplazic survenit intempestiv.

În fazele avansate, simptomatologia locală este ceva mai bine conturată. Elementele semiologice ce trebuie luate în considerare pentru diagnostic sunt:

- consistența fermă a formațiunii, fără a se ignora însă că există și tumori moi;
- ștergerea conturilor;
- aderența puternică de țesuturile din jur și planurile profunde (fig. 131, 132).

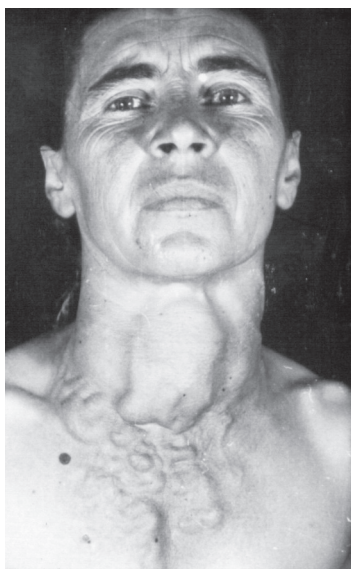


Fig. 131. Gușă polinodulară neoplaziată.

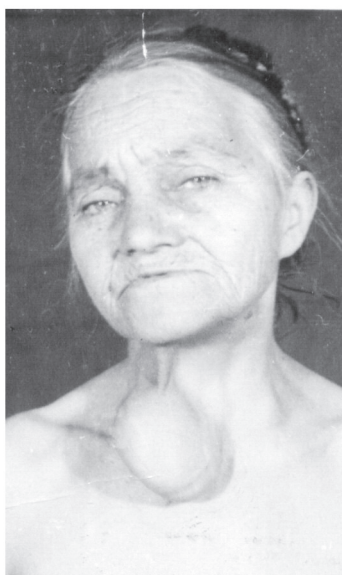
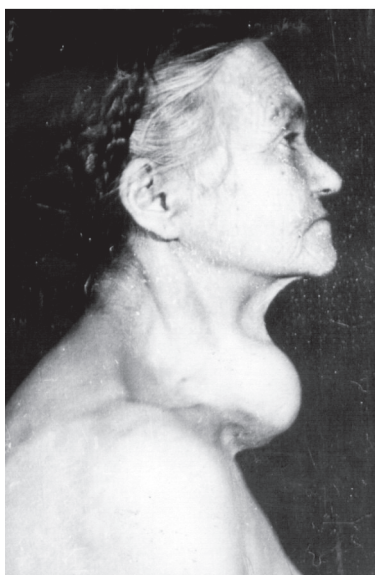


Fig. 132 Neoplasm tiroidian.

Hipertrofia neoplazică poate determina: jenă, durere spontană sau la palpare, durere continuă sau însoțind numai puseul evolutiv.

Manifestări regionale

Metastazele ganglionare: sunt prinși ganglionii lanțului jugular, traheo-esofagieni, prelaringieni, supraclaviculari, mastoidieni, mediastinali (fig. 133*).

Se manifestă fenomene de compresie pe formațiunile din jur, determinate fie de mărirea și aderența tumorii, fie de hipertrofia maselor ganglionare:

- disfonie prin compresii asupra nervului recurent;
- dispnee, tuse, asfixie prin compresii traheale;
- disfagie, prin compresii asupra esofagului;
- turgescenta jugularelor, cianoza feței prin compresii vasculare (fig. 134);
- dureri cervicale prin compresii pe nervi.



Fig. 134 Cap de meduză.

Manifestări generale

La început, semnele generale sunt discrete și nesemnificative:

- astenie, alterarea stării generale, pierdere în greutate;
- uneori, „febră neoplazică“.

În faza metastazărilor la distanță, tabloul clinic se completează și se particularizează prin simptomatologia caracteristică sediului metastazelor. În ordinea lor, metastazările se produc în: plămâni, mediastin, oase, ficat, rinichi.

Manifestări tiroidiene

Neoplasmul tiroidian poate evolua cu tulburări funcționale de tipul:

- hipotiroidiei, eventualitate frecventă, în care semnele de insuficiență tiroidiană sunt, de obicei, atenuate;

- hipertiroidiei, eventualitate rară.

Totuși, cel mai frecvent, cancerul tiroidian este însoțit de o funcție tiroidiană normală.

Semiologia de laborator

Nici un alt semn de laborator, în afara examenului histopatologic al tiroidei, nu poate stabili diagnosticul.

Ca semne orientative, enumerăm:

- VSH, care este crescută sau foarte crescută (în stadii evolutive avansate).

- Radioiodocaptarea tiroidiană scăzută sau foarte scăzută, chiar în afara semnelor clinice de hipotiroidism.

- Scintigrama tiroidiană se poate prezenta în mai multe variante, nici una patognomonică:

- zonă necaptantă circumscrișă („nodul rece”);

- zonă necaptantă prost delimitată, cu contur șters;

- fixare neomogenă;

- zone captante situate în afara corpului tiroidian (metastaze tiroidiene funcționale).

Nici carcinoamele tiroidiene bine diferențiate nu concentrează iodul precum țesutul tiroidian normal, motiv pentru care nodulii reci sunt considerați ca având un mare risc de

malignitate, aceștia fiind decelabili scintigrafic atunci când depășesc 1 cm. Din punct de vedere funcțional se preferă în efectuarea scintigramei ^{131}I , deoarece $^{99\text{m}}\text{Tc}$ este asociat cu mai multe rezultate fals negative.

Ultrasonograma, Keveul nu aduc date suplimentare față de scintigrafie, dar confirmă faptul că nodulul tiroidian are structură parenchimatoasă sau mixtă (chistul tiroidian nu exclude existența cancerului tiroidian), în plus facilitează supravegherea nodulului tiroidian prin măsurarea periodică a acestuia.

Investigațiile imagistice CT, RMN, angiografia sunt mult prea scumpe pentru investigarea de rutină a gușilor nodulare, fiind necesare pentru evidențierea unei invazii tumorale tiroidiene.

Semne de certitudine

- Puncția-biopsie cu ac fin sau examenul histopatologic al fragmenelor incluse în gheață sau parafină.

Markeri tumorali

Tiroglobulina – reprezintă cel mai bun sprijin diagnostic și de urmărire a evoluției carcinomului tiroidian, deși este crescută nespecific și în alte boli tiroidiene, cum ar fi: gușa endemică, tiroidita subacută și boala Graves. Valorile sub 10 ng/ml sunt rareori asociate cu boală evolutivă tiroidiană.

Anticorpii antitiroglobulinici au aceeași semnificație diagnostică cu cea a tireoglobulinei.

Antigenul carcinoembrionar este folosit pentru supravegherea pacienților operați de cancer tiroidian și în special în urmărirea recidelor carcinomului medular tiroidian și/sau a apariției metastazelor.

Calcitonina este marker-ul hormonal al carcinomului medular tiroidian, celulele

neoplazice parafoliculare C păstrând capacitatea de sinteză hormonală. Astfel, dozarea calcitoninei este utilă pentru:

- diagnosticul carcinomului medular tiroidian, precum și al recidivelor acestuia;
- screeningul familial al pacienților cu MEN II.

Clasificarea cancerului tiroidian

În funcție de aspectul histologic, cancerul tiroidian se clasifică în următoarele forme:

De origine foliculară:

- a) cancerul papilar;
- b) cancerul folicular;
- c) cancerul anaplastic sau nediferențiat.

De origine parafoliculară:

- d) cancerul medular.

De origine variată:

- limfoame;
- sarcoame;
- metastaze etc.

a. Cancerul papilar

Reprezintă aproximativ 60-70% dintre formațiunile maligne tiroidiene la adult și aproximativ 80% la copii; afectează îndeosebi decada a 3-a - a 4-a de vârstă și de 2-3 ori mai frecvent sexul feminin, gradul de malignitate fiind direct proporțional cu vârsta.

Clinic, se prezintă sub forma unui nodul unic (arareori multinodular) de consistență dură, cu contur policiclic, dând la palpare senzația de microcalcifieri intratumorale. Tardiv duce la metastaze în ganglionii limfatici cervicali.

Leziunea histologică fundamentală este reprezentată de prezența vegetațiilor papilare, arborescente ale celulelor epiteliale tumorale cu nucleii mari, superficiali. În aceste vegetații există calcifieri (*corpui psamoma*), depuneri la limită între țesutul conjunctiv și cel epitelial.

Se disting două forme:

- forma papilară pură;
- forma papilo-foliculară – foarte frecventă, cu foliculi existenți în interiorul vegetațiilor papilare.

b. Cancerul folicular

Reprezintă 25-30% dintre carcinoamele tiroidiene, frecvent după vârsta de 40 de ani, predomină la sexul feminin și se manifestă printr-un nodul tiroidian voluminos, bine circumscris. Cu timpul, apar metastaze loco-regionale în ganglionii cervicali sau la distanță în: plămâni, schelet, ficat, creier etc.

Histologic, aspectul foliculilor tumorali este greu de delimitat de foliculul normal, neexistând criterii evidente de malignitate, aspectul de mitoze nefiind frecvent, dar sugerat de invazia coloidală a capsulei și vaselor.

Se disting formele foliculare pure și formele trabeculo-foliculare.

Trei variații citologice sunt asociate acestui tip de neoplazie:

- carcinomul cu celule Hürthe – format din celule mari, citoplasmă intens acidofilă, arhitectonică trabeculară;
- carcinomul cu celule clare – pune probleme dificile de diagnostic diferențial cu carcinomul paratiroidian sau cu metastaze intratiroidiene ale unui carcinom cu celule clare de rinichi;
- gușa proliferantă Langhans – carcinom trabecular cu mici cavități veziculare ce dau aspect „cribriform“.

c. Cancerul anaplastic sau nediferențiat

Este o formă eterogenă caracterizată prin absența atât a arhitecturii, cât și a citologiei epiteliale.

Clinic, se evidențiază ca o masă tumorală voluminoasă, dură, cu potențial de dezvoltare

rapidă, adesea cu aspect difuz și tendință marcată de invadare a țesuturilor din jur.

Din punct de vedere histologic, se descriu forme celulare diferite:

- carcinom cu celule gigante, monstruoase, aspect asemănător celulelor mieloplaxe cu nucleu polipoid;
- carcinom cu celule rotunde, dispuse în rețea, fără țesut conjunctiv;
- cordoane cu celule fusiforme simulând un fibrosarcom.

d. Cancerul medular tiroidian

Formă de neoplazie a celulelor C tiroidiene, parafoliculare, celule ce fac parte din sistemul endocrin difuz sau sistemul APUD. Aceste tumori sunt asociate adesea cu: feocromocitom, adenom paratiroidian (MEN IIa și IIb) și pot avea caracter ereditar sau sporadic.

Clinic, se prezintă sub formă de noduli multipli, cu evoluție lentă sau rapidă, care metastazează adesea în oase, totdeauna cu hipercondensare.

Histologic, are aspect de celule epiteliale plasate într-o abundentă ambianță conjunctivă, de forme regulate, cubice, fusiforme, alungite, într-o arhitectură dezordonată. Țesutul conjunctiv este bogat în substanță amiloidă.

Tratamentul formelor diferențiate

Principii, metode și mijloace terapeutice

Obiectivele terapiei formelor diferențiate de cancer tiroidian (papilar sau folicular) urmăresc:

- excluderea în totalitate a țesutului tiroidian cu potențial cariokinetic;
- substituția tiroidiană eficientă.

Excluderea țesutului tiroidian cu potențial cariokinetic se poate face prin metode distructive chirurgicale, radiații interne și/sau externe.

• Distrucția chirurgicală constă în rezecție tiroidiană cât mai amplă, precedată de un examen histopatologic extemporaneu – tiroidec-tomie extensivă, dar efectuată cu grijă, pentru a nu deteriora formațiunile anatomice din jur, în special nervii recurenți și glandele paratiroide.

Pe cât posibil se rezecă cât mai complet porțiunea din structurile învecinate invadată de neoplazie – peretele esofagului, cartilajul traheal etc. Se practică, de asemenea, lim-fadenectomia grupelor ganglionare cervicale anterioare sau a lanțurilor laterale.

Imediat, postoperator, se va relua tratamentul cu hormoni tiroidieni în scop substitutiv și mai ales supresor hipofizar – de anulare a secreției de TSH. Se poate folosi orice formă de hormoni tiroidieni, dar preferabilă este administrarea de L-tiroxină (L-T₄) în doze de 0,15-0,3 mg/zi. Hormonoterapia se întrerupe numai cu ocazia explorărilor sau a tratamentului cu iod radioactiv.

• Distrucția cu izotopi ¹³¹I se aplică asupra resturilor de țesut tiroidian imposibil a fi excluse chirurgical și a metastazelor iod-captatoare loco-regionale sau la distanță.

Cu 2-3 săptămâni înaintea internării, pentru stabilirea conduitei iod-distructive, tratamentul substitutiv și supresor al TSH-ului se va realiza cu triiodotironină 80-100 μg/zi, supresie ce se suspendă cu aproximativ 2 săptămâni înaintea administrării iodului radioactiv, urmărindu-se creșterea TSH-ului la valori de cca 50 μU/ml care să asigure o captare eficientă.

Doza terapeutică este precedată de o doză trasoare de 2-3 mCi, cu efectuarea scintigrafiei și evidențierea topografiei țesutului tiroidian captant, local sau metastatic, informație absolut necesară calculării dozei

distructive. Aceasta din urmă variază de la 50 mCi la 200 mCi, doză repetabilă la intervale de timp variabile (6-12 luni), în funcție de evidențierea în continuare a resturilor de țesut tiroidian funcțional sau în scopul profilaxiei recidivelor, timp de 5-6 ani.

Insistăm asupra terapiei hormonale permanente, care se va întrerupe doar în perioada investigațiilor și a administrării dozelor de izotopi distructive, și totodată asupra necesității de a se determina periodic nivelurile tireoglobulinei (aproximativ la 6 luni). Creșterea acestor valori peste 5-10 $\mu\text{g/ml}$ este un semnal de alarmă, de reactivare, de recidivă a metastazelor.

Se consideră că prin acest tratament se vindecă 50% dintre bolnavi, sunt ameliorați și eficient controlați alți 25%, iar restul evoluează, boala agravându-se treptat.

- Iradierea externă, rar folosită în formele de cancer tiroidian diferențiat, este necesară ca măsură suplimentară în formele tardiv diagnosticate, cu evoluție rapidă și răspuns minim la terapia cu iod radioactiv. Radioterapia externă în doze de 3000-4000 r se aplică strict pe loja tiroidiană sau pe metastazele osoase.

- Chimioterapia – adriamicină asociată cu cisplatină a dat rezultate ne semnificative, folosindu-se doar în cazurile cu evoluție rapidă și fără răspuns la iradierea internă.

Tratamentul cancerului nediferențiat anaplastic

Urmărește distrucția cât mai completă a țesutului neoplazic tiroidian, apelând la mijloace chirurgicale, iradiere și chimioterapie.

Rezecția chirurgicală completă a tumorii maligne anaplastice produce vindecare completă sau aproape completă într-un procentaj foarte mic, sub 10%, ceea ce motivează asocierea cu:

Distrucția prin radiații – röntgenterapie convențională sau cobaltoterapie – în doze totale de 3000-4000 rad, cu 250-300 rad pe ședință, durează 7-10 săptămâni. Radioterapia este orientată spre zona patului tiroidian, fosele supraclaviculare și mediastinul superior.

Chimioterapia completează mijloacele distructive enunțate. Adriamicina în doză mică – 10 mg/m^2 /săptămânal –, administrată concomitent cu radioterapia, a dat rezultate notabile.

Încercarea de tratament a metastazelor cu adriamicină asociată cu vincristină și cisplatină a dat rezultate îndoielnice.

Tratamentul cancerului medular tiroidian

Cancerul tiroidian medular rareori este unic, adesea făcând parte dintr-un complex tumoral – MEN II –, caracter ce va influența și desfășurarea tratamentului, a ordinii în care se intervine, în special în cazul asocierii cu feocromocitomul.

În cazul rezolvării chirurgicale a feocromocitomului sau în absența acestei asocieri, se trece la terapia cancerului medular tiroidian.

Tiroidectomia totală, cât mai largă posibil, este indicată în toate formele de carcinom medular: sporadic sau familial. Tiroidectomia trebuie însoțită de o meticuloasă disecție de-a lungul ligamentului Berry, locul de concentrare a celulelor C parafoliculare.

Excluderea tiroidei duce la vizualizarea glandelor paratiroide. Evidențierea unei asocieri cu un adenom paratiroidian necesită excluderea sa sau, în eventualitatea unei hiperplazii a tuturor paratiroidelor, se preconizează paratiroidectomia cu păstrarea doar a unui rest cântărind aproximativ 50 mg.

Se controlează intraoperator lanțurile ganglionare cervicale și mediastinale anterioare și se realizează limfadenectomia în caz de metastaze.

Postoperator se instituie tratamentul supresiv și substitutiv cu hormoni tiroidieni și totodată se verifică nivelurile calcitoninei, valorile ridicate sugerând persistența țesutului tiroidian parafolicular sau a metastazelor.

După 5-6 săptămâni de la intervenția chirurgicală se administrează ^{131}I în doze distructive, pentru a realiza ablația tiroidiană totală, cu dozarea calcitoninei. Până în prezent nu există dovezi concludente că acest tratament crește durata supraviețuirii.

În caz de recidivă, de creștere rapidă și agresivă, se va reintervenii în scop citoreductiv și decompresor.

Se asociază chimioterapia citotoxică și/sau iradierea, dar rezultatele sunt discutabile.

Rezultatul oricărei manevre terapeutice se controlează prin dozări repetate ale

calcitoninei, normalizarea fiind un indicator favorabil.

La pacienții cu tumori medulare tiroidiene ereditare se instituie o supraveghere atentă, pentru a pune în evidență eventualele tumori, feocromocitomul sau adenomul paratiroidian, care sunt descoperite, de obicei, la vârste mai mari decât tumorile tiroidiene.

Se vor face dozări repetate ale catecolaminelor serice și urinare și, de asemenea, ale calcemiei și calciuriei.

De semnalat și de reținut că peste 25% dintre cazurile cu cancer medular tiroidian se însoțesc de depresie endogenă, care precedă frecvent diagnosticarea tumorii maligne și diminuează după tiroidectomie. S-a preconizat, ca tratament de însoțire, administrarea anti-depresivelor triciclice de tipul imipraminei.

DISTROFIA ENDEMICĂ TIROIDIANĂ

Distrofia endemică tiroidiană (DET) sau gușa endemică reprezintă afecțiunea endocrină cea mai răspândită pe glob, afectând peste 300 de milioane de indivizi, putând fi considerată o importantă problemă de sănătate publică. Gușa endemică face parte din sindromul determinat de deficitul de iod. Distrofia endemică tiroidiană reprezintă o formulă diagnostică care încearcă să înlocuiască distrofia endemică tireopată (DET este o tireopatie numai ca proces morfologic), deoarece sub aspect clinic funcția tiroidiană poate fi normală – *eutiroidie* – sau modificată – *tireopatie*. Distrofia endemică tiroidiană (DET) sau gușa endemică definește:

a) un proces distrofic – leziune morfopatologică trofică nespecifică – petrecut la nivelul tiroidei și exteriorizat prin hipertrofia de volum a glandei – gușa;

b) un proces endemic, această distrofie tiroidiană fiind răspândită în masa populațională din anumite zone geografice.

Gușa – element caracteristic DET – poate îmbrăca cele mai variate aspecte ca: volum (mică, medie, mare, voluminoasă sau gigantă), consistență (moale, elastică, renitentă, dură), poziție (sesilă, pendulară, plonjantă, etc.), uniformitate (difuză, nodulară etc.). De la o anumită dimensiune gușa poate produce tulburări de compresiune pe structurile

anatomice de vecinătate: vase, nervi, trahee, esofag etc.

Funcțional, indiferent de aspectul morfologic al gușii, funcția tiroidiană poate fi normală sau modificată: hipo- sau hipertiroidie. La rândul ei, tireopatia se poate asocia cu alte endocrinopatii (paratiroidiene, gonadice, corticosuprarenale etc.). În focarele de distrofie endemică apar frecvent forme neuropate cu sau fără gușă (fig. 135)– *cretinism endemic* –, în ascendența cărora au existat forme variate de DET (în general ambii părinți ai unui cretin sunt gușați). Pacienții suferinzi de cretinism endemic prezintă adesea surditate, spasticitate și disfuncție motorie. Atunci când incidența gușii într-o populație depășește 5-10%, gușa este endemică. Gușa endemică apare cu o frecvență crescută în zonele submontane și montane unde deficitul de iod în apă, floră și faună este mare. Aportul zilnic de iod este de 150-200 μg, dar gușa apare când acesta scade sub 50 μg. Deficitul geoclimatic de iod reprezintă factorul determinant în apariția gușii endemice, cu toate că se discută și despre contribuția unor factori endogeni – genetici și alimentari (goitrine – Brassicaceae etc.).

Patogenia gușii endemice constă în contribuția majoră a TSH-ului, care determină hipertrofia și hiperplazia celulelor foliculare,

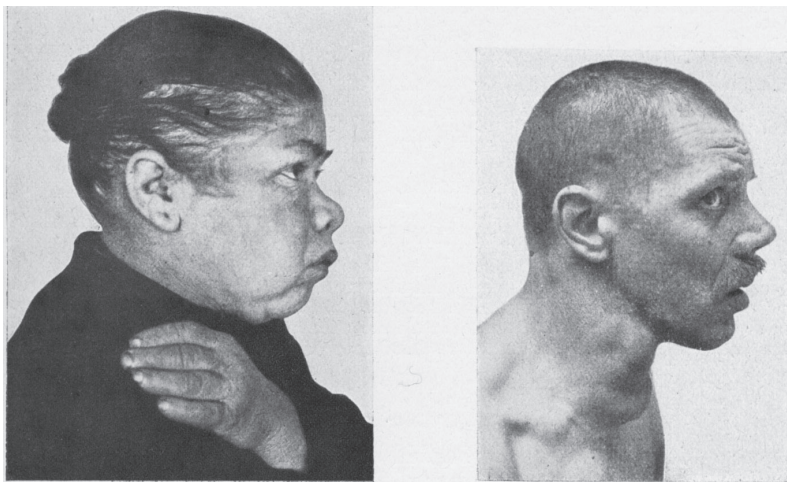


Fig. 135. Cretinism endemic.

ca răspuns la scăderea valorilor circulante de hormoni tiroidieni, gușa apărând astfel ca un element adaptativ, reactiv. Se pune în evidență o creștere a raportului T_3/T_4 , dar și a raportului precursorilor iodați MIT/DIT. Morfologic, leziunea intratiroidiană este neomogenă. În ceea ce privește patogenia cretinismului, se consideră că deficitul sever al hormonilor tiroidieni într-o perioadă critică de dezvoltare a sistemului nervos central, dar și deficitul de iod (în sine) în timpul vieții intrauterine dețin rolul cel mai important în determinismul cretinismului neurologic, fapt confirmat de eradicarea acestor cazuri după introducerea sistematică a sării iodate și a suplimentării iodului pe parcursul sarcinii (0,2-0,5 mg de iod zilnic).

Diagnosticul se stabilește pe criterii epidemiologice și pe baza ioduriei (50 $\mu\text{g/g}$ creatinină urinară). Hormonii tiroidieni pot fi în limite normale sau scăzuți, cu creșterea raportului T_3/T_4 , TSH normal sau crescut (test la TRH pozitiv), radioiodocaptarea tiroidiană crescută, tireoglobulina poate fi crescută nespecific. Apariția unei tireotoxicoze clinice

pe fondul unei guși endemice este rezultatul expunerii unei guși polinodulare la cantități crescute de iod (fapt observat după introducerea profilaxiei iodate) și se explică prin autonomia unor noduli tiroidieni.

Cancerul tiroidian pe care unii autori îl consideră mai frecvent în zonele endemice nu se poate corela etiopatogenic cu gușa endemică, și se pare că frecvența acestuia nu este influențată de existența gușii endemice. În ceea ce privește examenul clinic al tiroidei, vezi cap. din partea generală.

Tratament

Problemele terapeutice ale DET sunt în funcție de:

- profilaxia DET;
- gușa;
- existența tireopatiei funcționale;
- existența altor endocrinopatii;
- cretinismul endemic.

Profilaxia DET

Deși factorul etiologic nu se cunoaște, este suficient că știm condiția care îl verifică: carența de iod. În consecință, este necesară

administrarea de iod; doza obișnuită este de 150-200 $\mu\text{g}/\text{zi}$ și de cel puțin 500 μg la: gravide, femei care alăptează, copii de vârstă școlară, tineri la pubertate etc.

Profilaxia trebuie făcută în masă, la toată populația din zonele interesate, sub formă de: sare iodată – 20 mg KI la 1 kg de sare sau Iodură de potasiu – tabl. a 1 mg câte o tabl. la 3-4 zile; pentru copii sub 7 ani – 1/2 tabl./săpt.; pentru cei mai mari de 7 ani – 1 tabl./săpt.

Este interzisă administrarea iodului în scop profilactic la persoanele cu guși polinodulare din cauza riscului de hipertiroidizare.

Tratamentul gușii: hipertrofia corpului tiroid este un efect al secreției de TSH în exces. Hormonii tiroidieni, în special triiodotironina, sunt inhibitorii specifici ai TSH-ului.

În gușile mici și neînsoțite de hipertiroidie este motivată administrarea de:

- *Tiroton* – triiodotironina în tabl. a 20 μg , în doză de 1 tabl. pe zi; de exemplu, 5 zile pe săptămână.

- *Thyreotom* – tabl. conținând 10 μg triiodotironină și 40 μg tetraiodotironină – în doză de 1 tabl. pe zi, 5 zile pe săptămână.

- *Euthyrox* – cp. 0,1 mg tiroxină, în doze de 0,1-0,15mg/zi, permanent.

- *Jodthyrox* – cp. care conțin atât iod, cât și tiroxină, 1 cp. /zi.

Pentru gușile mici sau mari cu formațiuni nodulare sau pentru cele care produc fenomene de compresie, tratamentul este exclusiv

chirurgical. Se face tiroidectomie subtotală sau lobară sau a nodulilor, mai ales a celor necaptați etc., după cum este cazul.

Tratamentul gușilor hipertiroidizate se face în doi timpi:

- timpul I – se tratează hipertiroidismul (vezi tratamentul tireotxicozei) până la echilibrarea clinică a bolnavului;
- timpul II – după echilibrarea clinică a bolnavului și după ce a fost scos de sub efectul carbimazolului se face tiroidectomia subtotală.

Tratamentul gușilor cu hipotiroidie se face, de asemenea, în doi timpi:

- aducerea bolnavului în condiții de eutiroidie prin administrare de: Tiroton, Thyreotom sau Tiroidă (vezi tratamentul hipotiroidiei).
- tiroidectomia, dar numai în caz de: guși mari cu fenomene de compresie, guși nodulare, mai ales dacă prezintă noduli reci.

Tratamentul cretinismului endemic

presupune:

- corectarea fenomenelor de hipotiroidie;
- îndepărtarea gușii atunci când este cazul;
- tratamentul tulburărilor neurologice: epilepsie, surditate, contracturi spastice etc.;
- asistența bolnavilor handicapați psihic.

HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR (OSTEOZA FIBROCHISTICĂ, BOALA RECKLINGHAUSEN)

Boala Recklinghausen este consecința hipercalcemiei provocate de hipersecreția de parathormon, cel mai frecvent având ca substrat un adenom paratiroidian sau, mai rar, o hiperplazie a celor patru glande paratiroide; are o incidență variabilă în populație (1/1000-2000), incidență care crește odată cu vârsta și este mai mare la sexul feminin față de cel masculin (2:1), fiind subestimată din cauza existenței a numeroase cazuri asimptomatice. Boala a fost descrisă prima dată de Recklinghausen în 1891, sub denumirea de osteită fibrochistică, dar legătura între leziunile osoase și adenomul paratiroidian a fost făcută de către Askanazy în 1901.

Etiopatogenie

Etiologia hiperparatiroidismului primar este corelată cu mutații genetice ale cromozomului 11 – deleția regiunii q12-13 (pierderea antioncogenei), mutații puse în evidență la pacienții cu MEN I; de asemenea, iradierea gâtului reprezintă un factor de risc, precum și hiperparatiroidismul secundar, care după o evoluție îndelungată se poate autonomiza (formă denumită și hiperparatiroidism terțiar). La câțiva pacienți s-a pus în evidență inversarea genei de PTH a cărei zonă reglatoare 5' vine în contact cu gena adenomului paratiroidian PRAD1. Adenoamele paratiroidiene sunt monoclonale și pot apărea sporadic sau

familial (MEN). Rareori cauza hiperparatiroidismului primar o reprezintă carcinomul paratiroidian.

Complexul simptomatic caracteristic bolii este direct proporțional cu severitatea procesului și cu stadiul de evoluție în care este surprins bolnavul.

Adeseori, se pot descrie asociații adenomatoase endocrine multiple ca: acromegalia, sindromul Cushing, hiperinsulinismul, sindromul Zollinger-Ellison (MEN I), sau cu carcinomul medular tiroidian și feocromocitomul (MEN II), motiv pentru care orice pacient diagnosticat cu hiperparatiroidism primar trebuie investigat pentru a confirma sau pentru a exclude existența de fapt a unui sindrom de neoplazie endocrină multiplă.

Fiziopatologie

Din punct de vedere fiziopatologic, excesul nesupresibil (autonom) de PTH are consecințe în primul rând asupra celor trei țesuturi asupra cărora acționează în mod normal: rinichi, os, intestin (fig. 79*).

La nivelul rinichiului:

- crește reabsorbția de calciu (porțiunea inițială a TCP, ramura ascendentă groasă a ansei Henle, porțiunea granulară a TCD) participând la apariția hipercalcemiei; atunci când hipercalcemia depășește pragul maximal de reabsorbție

tubulară (indus de PTH), apare hiper-calciuria;

- crește excreția de fosfat ce determină hipofosfatemie;
- crește eliminarea/scade reabsorbția de bicarbonat, determinând alcalinizarea urinei, acidoză tubulară renală proximală și acidoză metabolică hipercloremică;
- crește reabsorbția de magneziu;
- inhibă reabsorbția de sodiu în tubul proximal, determinând o creștere a fluxului urinar (crește clearance-ul apei libere – diabet insipid nefrogen/vasopresinorezistent);
- crește activitatea 1α -hidroxilazei și o inhibă pe cea a 24-hidroxilazei, favorizând sinteza de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$;
- toate aceste acțiuni sunt mediate prin activarea adenilat ciclazei (de către receptorul de PTH) și eliberarea de cAMP ca mesager intracelular (cAMP urinar este mult crescut).

La nivelul osului:

- creșterea turn-over-ului osos în favoarea efectelor catabolizante osoase (activarea indirectă a osteoclastelor), determinând resorbție osoasă și mobilizarea calciului din oase;
- apare astfel osteopenia, resorbția subperiostală (falangele mijlocii ale degetelor 3 și 4, coaste, haluce);
- tumorile brune, chisturile osoase sunt rezultatul avansării frontului de osteoclaste (mieloplaxe);
- excesul de PTH scade rezistența osoasă și predisune astfel bolnavul la un risc crescut de fractură pe os patologic.

La nivel intestinal:

- efectul PTH-ului asupra absorbției de calciu este mediat indirect prin reglarea

sintezei de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ la nivelul rinichiului;

- hipercalcemia determină o creștere a nivelului gastrinei și a secreției de acid la nivel gastric (favorizează apariția bolii ulceroase);
- pancreatita acută și cronică sunt favorizate de hiperparatiroidism (hipercalcemia determină activarea enzimelor pancreatice *in situ* sau litiaza biliară este cea care declanșază suferința pancreatică).

Manifestările neuropsihice, musculare, cardiace, calcificările ectopice sunt rezultatul hipercalcemiei.

Semiologia clinică

La început, simptomatologia, nesugestivă, constă în: astenie marcată, dureri în membre, anorexie, greață, sete, poliurie, colică renală. Această perioadă, care poate dura mai mulți ani, poate trece nedagnosticată, tulburările nefiind corect interpretate.

În final, tabloul clinic este dominat de combinația a trei grupe de simptome: osoase, digestive și renale, ele conturând *forma completă* de hiperparatiroidism, sau tulburarea afectează un singur sistem sau organ *în formele parțiale* (osoase, renale sau digestive).

În acest complex simptomatic un semn sugerează hiperparatiroidismul, iar asocierea semnelor mărește probabilitatea diagnosticului.

Tulburări osoase

Tulburările osoase sunt: durerile, tumefacțiile, fracturile, deformările.

Durerile au următoarele caractere:

- sunt precoce și precedă celelalte tulburări osoase;
- sunt spontane, exacerbate de efort și oboseală, dar și provocate prin apăsarea osului;

- sunt difuze sau localizate;
- sunt continue cu exacerbări sau survin în puseuri;
- se intensifică progresiv cu avansarea bolii;
- sunt localizate mai ales la nivelul segmentelor supuse presiunii: membre inferioare, rahis, pelvis.

Tumefacțiile:

- sunt localizate sau difuze. Localizate, sunt de volum variabil, afectează oasele lungi sau maxilarul; difuze, interesează oasele late ale pelvisului sau craniului.

Fracturile:

- sunt spontane sau provocate prin traumatisme minore;
- sunt dureroase sau trec neobservate pe fondul unei dureri preexistente;
- formează calus lent, de proastă calitate, fixând osul în poziții vicioase.

Deformările osoase:

- sunt tardive, iar frecvența lor crește proporțional cu durata bolii;
- au aspect de incurbații sau tasări.

Incurbațiile au predilecție pentru oasele lungi, în special ale membrelor inferioare, și produc distorsiuni în toate sensurile și unghiurile.

Tasările survin la nivelul coloanei vertebrale, în special în regiunile dorsală și lombară, și determină angularea și aplatizarea corpurilor vertebrale, ceea ce antrenează pronunțate cifoze, scolioze, lordoze, deformări ale grilajului costal etc. (fig. 136).

Incurbațiile și tasările osoase reduc talia, uneori cu valori mari – de până la 20 cm – producând un pseudonanism.

Tulburările musculare

Apare hipotonie musculară cu astenie până la adinamie. Poate duce la flexibilitate exagerată, anormală, a membrilor.



Fig. 136. Hipertiroidie: aspectul general al bolnavului; deformări ale oaselor după fracturi multiple.

- dureri difuze musculare și redoare articulară;
- excitabilitatea neuromusculară descrește la jumătate.

Tulburările osoase asociate cu cele musculare produc infirmități ale mersului, care devine la început șchiopătat, apoi târât, în final bolnavul fiind incapabil să părăsească patul.

Tulburări renale

Durerea cu caracter de colică constituie deseori un semn precoce al bolii. Este frecvent însoțită de hematurie. Survine ca o consecință a litiazei renale severe și recidivante.

Poliuria și polidipsia de severitate medie (cca 3-4 l pe zi) sunt consecința nefrocalcinozei. Urinile sunt palide, hipostenurie, izostenurie, disurie.

Frisonul și febra sunt prezente în cazurile de asociere cu infecții ale tractului reno-urinar. Micțiunile sunt frecvente.

Tulburările digestive

Se caracterizează prin: anorexie, greață, vărsături, constipație, calculi intestinali, dureri

abdominale difuze, ritmate de mese, uneori melene, prin ulcer gastric sau duodenal, care se asociază frecvent. Bolnavii prezintă episoade frecvente de pancreatită, neprecedate de mese copioase.

Ulcerele digestive sunt multiple și recidivante.

Tulburări asociate

Apar calcifieri de dimensiuni variabile, mici, punctiforme, până la adevărați calculi situați în tiroidă, subtegumentar, vascular, în globul ocular (în conjunctivă, subconjunctiva palpebrală, limbul corneei, sclera adiacentă corneei etc.), calcinoză pulmonară, bronholitiază etc., fiecare calcifiere determinând tulburări proprii organului interesat.

Tulburări ale cavității bucale

Se observă tulburări de secreție a glandelor salivare, sialoree, uneori colici ale canalelor salivare prin litiază salivară.

Epulis-ul, tumoarea gingivală patognomică pentru hiperparatiroidismul primar, reprezintă de fapt expresia unei tumori cu mieloplax localizată mandibular.

Adeseori, dinții cad fără o cauză aparentă sau din cauza lizei marginii alveolei dentare (*lamina dura*).

Tulburări psihice

Constau în: astenie, somnolență, stupoare, labilitate psihică, idei delirante de persecuție, comă.

Tulburări cardiace

Bradycardie, posibil aritmii și stop cardiac.

Semiologia de laborator

Explorarea cauzei care determină boala.

Explorarea directă

a. Dozarea parathormonului (PTH) pune în evidență valori mult crescute (10 pmol/l), în corelație directă cu valorile hipercalcemiei.

b. Scintigrama paratiroidiană cu ^{99}Tc -sestamibi (fig. 137*).

c. Ultrasonograma paratiroidiană.

d. Arteriografia paratiroidiană selectivă.

e. Venografia selectivă.

f. Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară.

Ultimele cinci metode (b, c, d, e, f) pun în evidență tumoarea, dimensiunea și localizarea sa, localizare ce poate fi în loja paratiroidiană, intratiroidian, mediastinal etc.

Explorarea indirectă

Explorarea bazală

a. Calcemia – hipercalcemia este un semn patognomic, cu valori peste 10,5mg%, uneori ajungând la 15-17 mg%. Dozarea va fi luată în considerare când valorile sunt în mod repetat crescute (se ține seama de valorile proteinemiei).

b. Calciuria este constant crescută și direct proporțională cu calcemia, valorile sale depășind 400 mg/24 ore.

c. Fosforemia, semn de importanță majoră, este scăzută, sub 2,5 mg%.

d. Fosfaturia – teoretic, există hiperfosfaturie, însă este influențată de aportul alimentar.

e. Hidroxiprolina urinară este constant crescută.

f. Fosfataza alcalină osoasă se situează la valori ridicate și indică gradul afectării osoase.

g. AMPc urinar crescut (6 nmol/l), element care diferențiază forma primară de cea secundară și de hipercalcemia hipocalciurică familială.

Explorarea dinamică

a. Testul de încărcare cu calciu are drept scop oprirea secreției de PTH. Se compară valorile de dinainte și după încărcare ale calciului și fosforului seric și urinar. La subiecții normali valorile fosforului cresc. În hiperparatiroidisme, creșterea este minimă.

b. Testul la cortizon – în mod normal, după administrarea cortizonului (30 mg prednison/zi, 10 zile) scade calcemia; în hiperparatiroidism aceasta nu antrenează nici o modificare, testul fiind pozitiv în intoxicația cu vitamina D, sarcoidoză, mielom multiplu, sindromul lapte-alkaline.

Se mai folosește și testul de inhibiție a absorbției calciului cu fitat de sodiu, testul EDTA, testul de privare la fosfor, *clearance*-ul calciului și fosforului – fără rezultate concludente.

Explorarea efectelor hipersecreției de PTH

La nivelul osului

a. Scintigrama osoasă evidențiază diminuarea captării, de intensitate diferită, prezența zonelor lacunare.

b. Radiografia oaselor evidențiază:

- transparența anormală a întregului schelet;
- subțierea corticalei oaselor;
- lărgirea canalului medular;
- reducerea compactei la o lamă fină;
- osul subperiostal are aspect de rețea, pierzându-și structura trabeculară;
- craniul are aspect fin, granulos, cu scăderea radio-intensității; treptat se ajunge la imaginea de „vătuit“, „mâncat de molii“;
- dinții contrastează ca intensitate cu patul alveolar, care se decalcifică – *lamina dura* dispare;
- pe fondul osteoporozei difuze apar geodele, chisturile unice sau multiple, localizate în mod obișnuit în cortexul subperiostal al oaselor lungi, mai frecvent în crestele iliace;
- de asemenea, apar frecvent arii, plaje lacunare clare, delimitate de o corticală

fină, în special central, rareori subperiostal (caracterizează tumorile cu mieloplaxie) la nivelul mandibulei, metacarpului, metatarsului, extremităților oaselor lungi (fig. 138 a,b,c);

- modificări vertebrale, cu tasări, deformări ale vertebrelor (vertebre de pește), hernii ale nucleilor pulpari;
- deformări ale conturului oaselor, în special al celor lungi;
- fracturi ale oaselor, calusuri vicioase, pseudartroze.

La nivel renal

La nivel renal (cu și fără substanță de contrast) se evidențiază:

- litiaza renală: în unul sau ambii rinichi, cu calculi unici sau multipli, frecvent coraliformi, recidivanți (fig. 139 a);
- nefrocalciniza renală: prezența depozitelor calcare în țesutul renal, uni- sau bilateral (fig. 139 b). S-a observat că pacienții fac numai una dintre complicațiile renale, excepțional pe amândouă, iar afectarea renală apare mai frecvent izolat la pacienții cu hipercalcemii moderate, pe când la cei cu hipercalcemii severe (14mg/dl) apare și afectarea osoasă, „pacienții își elimină scheletul prin urină“.

La alte niveluri

La alte niveluri se pot decela:

- depozite calcare în diverse organe, artere, hipoderm, cornee etc.;
- frecvent nișă ulcerosă, situată în stomac sau duoden (este necesară excluderea sindromului Zollinger-Ellison);
- E.C.G. – QT scurtat; ST absent în forme acute.

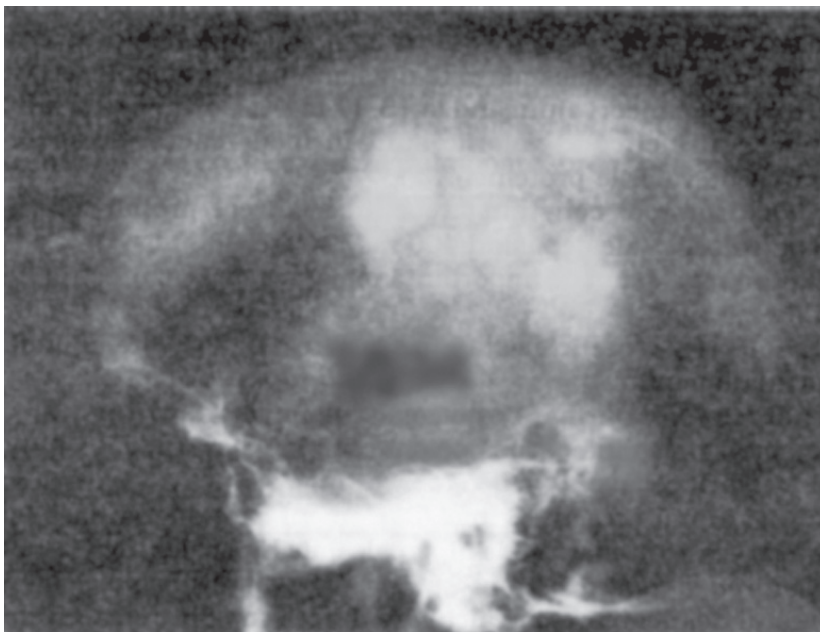


Fig. 138 a. Radiografie tiroidiană în hiperparatiroidie: aspect „vătuit“.



Fig. 138 b. Tumoare cu mieloplaxă la nivelul antebrațului.

Fig. 138 c. Modificări osoase la nivelul falangelor în hiperparatiroidism.



Fig. 139 a. Hiperparatiroidism primar – litiază renală.



Fig. 139 b. Hiperparatiroidism primar: nefrocalcinoză.

Valoarea diagnostică a semnelor din hiperparatiroidismul primar în funcție de frecvența lor

– Sindrom renal	75%
• Litiază renală	
• Nefrocalcinoză	
– Sindrom osos	35%
• Dureri	
• Tumefacții	
• Fracturi	
• Defomări	
– Sindrom digestiv	10%
• Pancreatită	4%
• Ulcer	2%
– Sindrom nervos	5%
• Neurastenii	
• Depresie	
– Sindrom muscular	5%
• Miastenii	

Diagnostic diferențial

Hiperparatiroidismul, expresia secreției excesive de parathormon de către glandele paratiroidice, poate fi primar, secundar sau terțiar:

- hiperparatiroidismul primar are în general ca substrat un adenom paratiroidian sau, mai rar, o hiperplazie a celor patru glande paratiroidice;
- hiperparatiroidismul secundar constă în hipersecreția compensatoare de PTH atunci când scade concentrația Ca^{2+} în lichidele extracelulare, când există o rezistență a organelor țintă la acțiunile fiziologice ale PTH;
- hiperparatiroidismul terțiar – este denumită astfel situația în care paratiroidele hiperplaziate și hiperstimulate cronic din hiperparatiroidismul secundar își pierd sensibilitatea față de influența

supresoare a concentrațiilor plasmatice normale de calciu, continuând să secrete autonom cantități crescute de PTH, care produc hipercalcemie.

Se mai descrie și un hiperparatiroidism ectopic, în cazul tumorilor nonparatiroidiene (pulmonare, renale) care conțin și descarcă în circulație substanțe PTH-like.

Diagnosticul diferențial al hiperparatiroidismului cuprinde toate cauzele care determină: hipercalcemie, demineralizare osoasă, nefrolitiază/nefrocalcinoză.

A. Hipercalcemia este întâlnită în:

1. Endocrinopatii:

– independent de parathormon:

- tireotoxicoză;
- insuficiență corticosuprarenală acută;
- feocromocitom (prin PTHrp);
- VIP-om (sindromul de diaree apoasă, Verner-Morrison).

– dependent de parathormon.

- hiperparatiroidism primar (idiopatic) și terțiar;
- hiperparatiroidism asociat cu neoplazie endocrină multiplă tipul I sau IIa;
- hiperparatiroidism familial;
- hiperparatiroidism după transplant renal.

2. Afecțiuni maligne

– hemopatii maligne (prin factorii activatori ai osteoclastelor: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF α , TNF β (limfotoxina), factorul inhibitor al leucemiei, TGF α):

- limfoame (uneori dependente de 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$),
- leucemii;
- mielom multiplu.
- tumori solide:
- carcinom pulmonar;
- carcinom mamar;
- carcinom scuamos (al capului, gâtului, esofagului),
- carcinom renal.

– sindromul hipercalcemic umoral paraneoplazic (pseudohiperparatiroidism):

• mediat de PTHrp (peptidul înrudit cu PTH),

• caracterizat prin hipercalcemie în absența metastazelor osoase.

3. Sarcoidoza și alte boli granulomatoase:

• prin prezența α -hidroxilazei determină niveluri crescute de α , 25(OH) $_2$ D $_3$.

4. Indusă medicamentos:

- diuretice tiazide;
- vitamina A;
- vitamina D;
- litiu;
- sindromul lapte-alkaline (Burnett);
- androgeni;
- tamoxifen.

5. Alte cauze:

- hipercalcemia hipocalciurică familială;
- imobilizare prelungită;
- hipercalcemia idiopatică infantilă;
- insuficiența renală acută;
- deshidratare;
- hiperalbuminemie.

B. Demineralizarea osoasă este prezentă în:

- boala Paget;
- osteoporoză;
- osteomalacie;
- mielom multiplu;
- displazie osoasă polioostotică;
- chisturi osoase solitare;
- hiperparatiroidism secundar, terțiar;
- pseudohipoparatiroidism.

C. Nefrolitiază se poate asocia cu:

- hipercalcemie idiopatică;
- hiperuricemie (gută);
- hiperoxalurie;
- cistinurie.

10-20% din totalul cazurilor de nefrolitiază se asociază cu hiperparatiroidism primar (impunându-se determinarea calcemiei la toți pacienții cu nefrolitiază).

Nefrocalcinia poate însoți:

- acidoza tubulară renală;
- pielonefrita cronică.

Tratament

Obiectivele terapeutice

a) Îndepărtarea cauzei care produce hipercalcemie prin mobilizarea calciului din os, deci îndepărtarea adenomului sau a hiperplaziei paratiroidiene, sursă a excesului de parathormon. Rezolvarea este de resortul chirurgiei.

Preoperator, în cazurile cu manifestări grave este necesară reechilibrarea medicamentosă a bolnavului.

Postoperator, bolnavul, până la reluarea funcției paratiroidelor restante dar inhibante, poate înregistra căderi ale calcemiei. Se impune supravegherea lui clinică pentru a administra calciu de îndată ce apar semnele de tetanie (semnul Chvostek, spasmele musculare, parestezii etc.). Întreruperea medicației calcice se face treptat.

b) Corectarea osteopatiilor invalidate: calusuri vicioase, tasări vertebrale, fracturi neconsolidate sau prost sudate etc. – probleme de resortul chirurgiei generale sau al ortopediei.

c) Tratamentul litiazei urinare și al complicațiilor sale renale – tulburări de resortul urologiei.

d) Tratamentul medicamentos și dietetic al tulburărilor digestive.

e) Tratamentul hipercalcemiei este dur, pasibil de complicații, cu eficiență de scurtă durată. Se recomandă preoperator, în special în formele grave.

Tratamentul hipercalcemiei se face în condiții de spitalizare – posibilitate de monitorizare –, de restricție calică și de diminuare a terapiei digitale (hipercalcemia potențând efectele toxice ale drogului).

Obiectivul urmărește scăderea rapidă a hipercalcemiei, a cărei obținere se încearcă prin: creșterea secreției urinare de calciu și scăderea mobilității calciului din oase.

Creșterea excreției urinare a calciului

Deoarece nu există medicamente care să mărească excreția calciului, se încearcă un fel de „spălare” a sângelui: se perfuzează 3-4 litri de apă cu clorură de sodiu 400-600 mEq (17-26 mg) și totodată se administrează *Furosemid* 40-160 mg/zi sau *Edocrin* (acid etacrinic) în doze de 50-100 mg.

Tratamentul poate determina: dezechilibru electrolitic cu agravarea tulburărilor cardiace, deshidratare, producerea sau agravarea nefrocalcinozei.

Scăderea mobilizării calciului din oase

Se propun mai multe procedee:

– *Calcitonina* – hormon cu efect opus parathormonului – inhibă reabsorbția osoasă a calciului, facilitează depunerea lui în os și scade calcemia. Adesea este folosit în asociere cu corticoizi (de exemplu: prednison 60 mg/zi).

Este comercializat sub formă injectabilă și de spray nazal:

Soluțiile injectabile se administrează 4-8 I. E. /kilocorp/zi, i.v., i.m., s.c., iar dozele administrate nazal se dublează.

– *Fosfații* sunt administrați pentru acțiunea lor de a depune calciu în os și țesuturi pe seama calciului sanguin; deci scade calcemia.

Se poate folosi:

Fosfat de calciu – 0,25-2 g/zi;

Fosfat de potasiu sau de sodiu: 2-4 g/zi.

Administrarea se face în cașete, soluții sau sirop.

De exemplu:

Rp./Fosfat monocalcic	5g
Sirop simplu	300 ml

O lingură de supă (20 g) conține 0,25 g de fosfat monocalcic.

Administrarea fosfaților se face controlându-se calcemia: când se ating 5 mg Ca în ser, medicația se suspendă, deoarece apare pericolul depunerii calciului în țesuturi.

Este bine să se asociază și potasiu, fosfații fiind hipokaliemianți.

Alte procedee de inhibiție a resorbției osoase :

Mithramycin – plicamicina antibiotic citostatic, toxic, comercializat în ampule a 2,5 mg. Se administrează 0,025-0,03 mg/kilocorp/zi i.v. timp de 3-4 zile, maximum 4 zile. Administrările prelungite sunt periculoase, întrucât produc mai ales trombocitopenii marcate.

Corticoterapia

Administrarea glucocorticoizilor s-a soldat cu rezultate bune, deși nu se cunoaște precis modul lor de acțiune. Dozele folosite se situează între 60 și 120 mg prednison, doze

divizate, relativ prelungite în timp – 30 de zile.

Estrogenii descresc resorbția osoasă. În absența contraindicațiilor – patologie uterină severă – se folosește terapia cu estrogeni conjugați, în doze de 0,625-1,25 mg/zi: *Premarin* (Presomen) – drajeuri a 0,625-0,9-1,25-2,5 mg.

Chelatori de calciu – medicație de depurare a sângelui de metale grele – a fost propusă pentru a se dobândi succese remarcabile.

Se poate folosi :

Edetamin, fiole a 10 ml soluție apoasă de calciu edetat (Calcium EDTA). Se administrează în perfuzii i.v. lente, în cure intermitente.

Bifosfonații sunt foarte eficienți:

Etidronat (Didronel), se administrează parenteral în doze de 7,5 mg kgC/zi.

Pamidronat.

Alendronat sodic – (*Fosamax*) în doze de 10 mg/zi – 1cp.

TETANIA

Tetania este numele dat de Corvisart (1852) complexului simptomatic cronic sau acut rezultat din gruparea semnelor de hiperexcitabilitate neuromusculară, trofice și psihice, având drept cauză hipocalcemia.

Elementele simptomatice, clinice și de laborator permit descrierea mai multor forme clinice induse de scăderea în sânge și/sau celule a electroliților moderatori ai excitabilității neuromusculare, calciul și magneziul.

Formele clinice sub care se prezintă tetania sunt:

- tetania frustă, numită spasmofilie sau tetanie latentă;
- tetania acută sau manifestă;
- tetania cronică.

Semiologia formelor clinice ale tetaniei este comună; diferă intensitatea tulburărilor și consecințele perpetuării lor în timp.

Din punct de vedere fiziopatologic hipocalcemia este determinantul direct al hiperexcitabilității neuromusculare, exprimate clinic prin parestezii, crize tetanice, crize comițiale funcționale, și al calcificărilor ectopice în ganglionii bazali (manifestându-se clinic prin fenomene extrapiramidale și/sau mișcări coreoatetozice) sau calcificărilor cristalinelor (determinând cataractă).

Etiopatogenie

Sub aspect endocrin, hipocalcemia este determinată cel mai adesea de deficitul secreției sau de responsivitate a celulelor țintă la parathormon (hipoparatiroidism), care pot apărea:

- postchirurgical – după intervenții realizate în partea anterioară a regiunii cervicale, prin extirparea paratiroidelor sau lezarea irigației lor;
- postradioterapie;
- prin depozit de metale (fier, cupru);
- neonatal (sindromul Di George);
- familial (autozomal dominant, recesiv sau X-linkat);
- infiltrativ (metastaze și boli granulomatoase);
- funcțional (în hipomagneziemie);
- idiopatic (în cadrul sindromului de insuficiență endocrină pluriglandulară autoimună).

Hipoparatiroidismul primar trebuie diferențiat de hipoparatiroidismul cuaternar, determinat de rezistența la acțiunea PTH (pseudohipoparatiroidism).

Pseudohipoparatiroidismul a fost descris prima dată de Albright în 1942, la pacienți care asociau hipocalcemie (manifestată clinic ca tetanie, cataractă, calcificarea ganglionilor bazali, modificări dentare), hiperfosfatemie,

aspecte somatice particulare (statură mică, facies rotund, obezitate, retard psihic, calcificări ectopice, metacarpienele, metatarsienele 4 și 5 scurte). Hipocalcemia și hiperfosfatemia nu răspund la administrarea de PTH. Cauza afecțiunii este reprezentată de nivelul redus al proteinei de cuplare a adenilil ciclazei G_s , care este rezultatul unei mutații a subunității G_{sa} . Defectul la acest nivel implică rezistența periferică la acțiunea mai multor hormoni, apărând clinic hipotiroidism primar, insuficiență ovariană primară etc., acest tip purtând denumirea de pseudohipoparatiroidism tip I A. În tipul I B, localizarea leziunii este situată chiar la nivelul receptorului de PTH, iar răspunsul la ceilalți hormoni este normal. Pseudohipoparatiroidismul tip II cuprinde forma de rezistență la efectul fosfaturic al PTH.

Alte condiții în care apare rezistența la acțiunea PTH sunt: insuficiența renală și medicamentele care inhibă resorbția osteoclastică (plicamicina, calcitonina și bifosfonații).

Fiziopatologie

Deficitul de PTH scade fluxul de calciu din oase în sânge, precum și resorbția tubulară renală de calciu, iar prin diminuarea clearance-ului renal al fosfaților și creșterea fosfaturiei scade formarea de $1,25 (OH)_2-D_3$, urmată de diminuarea absorbției de calciu.

Diagnosticul diferențial al hipoparatiroidismului se face cu toate condițiile patologice în care apare hipocalcemie:

Dependent de vitamina D_3

- deficit de vitamina D_3 ,
- rezistență la vitamina D_3 ;

Independent de vitamina D_3 :

- hiperfosfatemie;
- pancreatită acută;

- sindromul oaselor avide de calciu;
- hipoalbuminemie;
- transfuzii masive cu sânge recoltat pe citrat;
- septicemie cu germeni gram-negativ;
- metastaze osteoblastice.

Tetania frustă sau spasmodia

Este forma cea mai atenuată a tetaniei, ale cărei semne subiective sunt adesea etichetate ca nevrotice, vegetative, cenestopate etc., dar care, prin faptul că se însoțesc de semne obiective de hiperexcitabilitate neuromusculară, își pierd caracterul anonim și funcțional și se integrează în contextul simptomatologic al tetaniei latente.

Manifestări subiective

Acuzele subiective sunt deosebit de variate și numeroase, implicând aproape fiecare organ, fiecare funcție, cu accente individuale și variabile de la caz la caz. Bolnavul le descrie cu lux de amănunte, iar prin gruparea și lipsa lor de suport lezional se constituie în adevărate nevroze sistematizate: nevroză cu manifestări cardiace, digestive etc.

Acuzele principale, prin incidența și importanța pe care le-o acordă bolnavul, sunt:

- Senzația de nod în gât: corespunde unui spasm laringian sau esofagian, ocazional sau permanent, care dă bolnavului impresia că are ceva de înghițit, ceva care, în ciuda deglutiției, persistă.

- Uneori alimentele solide sau chiar lichide „trec” greu, cu „noduri” localizate de bolnav la diferite niveluri ale esofagului.

- Acroparesteziile: senzația de înțepături, furnicături, amorțeli în degete sau extremități. Apare spontan, dar mai ales la frig, compresii mecanice sau oboseala grupelor musculare

respective. Bolnavii se plâng că le amorțește mâna sau piciorul ținut mai mult timp într-o anumită poziție (cu observația că aceste acuze pot constitui și un fenomen natural).

Dacă i se atrage atenția, sau în mod spontan, bolnavul mai poate acuza simptome care, grupate, pot fi:

Tulburări neuropsihice

- stare de tensiune nervoasă, iritabilitate sau chiar irascibilitate, hiperemotivitate;
- stare depresiv-anxioasă, descrisă de bolnav ca o stare de „apăsare psihică”, așa ca și cum „s-ar aștepta mereu să se întâmple un eveniment neplăcut”; deseori se descrie teamă nejustificată: sunt bolnavii care se întorc din drum să „mai controleze o dată” dacă au încuiat ușa sau au stins aragazul etc. (cu mențiunea că aceste manifestări pot fi prezente în unele nevroze sau psihopatii, ca psihostenia); uneori apar manifestări de astenie: oboseală musculară sau psihică nejustificată sau obsesii (o melodie, un vers etc.);
- insomnia este frecventă: bolnavii adorm greu, somnul este superficial, întrerupt; se scoală obosiți, cu senzația că nu au recuperat oboseala prin somn (astenie matinală); caracteristice sunt însă visele terifiante; somnul este agitat, bântuit de vise urâte, de cele mai multe ori cu subiect zoomorf (animale care se mișcă pe piele, care-l mușcă etc.) sau de căderi în gol; țipete, plâns, scrâșnit de dinți etc.;
- cefalee necaracteristică, uneori pulsatilă, alteori migrenoasă.

Tulburări cardiovasculare

- palpitații însoțite sau nu de tahicardie, apărute mai ales în repaus sau la emoții;

- acrocianoză cu caracter marmorat sau de *livedo reticularis*, însoțită de paretezii sau de durere, survenind la modificări termice;
- mâinile și picioarele îngheață ușor și adesea bolnavii se plâng că nu pot adormi din cauza picioarelor reci;
- eritem emotiv cu alternanțe de paloare.

Tulburări digestive

- apetit capricios;
- tranzit intestinal modificat: alternanțe de constipație cu scaune frecvente; tipul „constipației spastice” sau al „colonului iritabil” este caracteristic;
- colici biliare de intensitate variată, survenite ocazional;
- jenă sau dureri în zona colecistică însoțite de cortegiul simptomatic al diskineziei biliare.

Tulburări de micțiune

- uneori micțiuni frecvente, însoțite sau nu de tenesme vezicale.

Tulburări musculare

- bolnavii semnalează *fasciculații* ale unor mușchi pieloși la pleoape, buze, aripioarele nasului; contracții fibrilare sau fasciculare. Uneori apar *mioclonii* antrenând segmente ale unui membru sau membrul în totalitate, *secuse* survenind mai ales în stare crepusculară premergătoare somnului.

În grupurile musculare suprasolicitate pot apărea *crampe funcționale*; sunt crampele musculare ale croitorului, cizmarului, pianistului, scriitorului etc., ca și „cârcelul” înotătorului.

Toate aceste manifestări subiective nu dobândesc valoare decât în asociere cu semnele obiective de hiperexcitabilitate neuromusculară.

Manifestări obiective

În tetania latentă, semnele obiective principale și caracteristice nu se demască decât dacă sunt produse intenționat, prin excitarea mecanică sau electrică a unui nerv motor.

Semne de hiperexcitabilitate neuromusculară

Din categoria semnelor de hiperexcitabilitate neuromotorie dobândite mecanic amintim ca principale:

- Semnul Chvostek provocat prin percuția nervului facial la jumătatea distanței dintre comisura labială și tragus.

- Semnul Weiss provocat prin percuția unghiului extern al ochiului. Este pozitiv când percuția determină o contracție „în fulger” a pleoapei.

- Semnul Lust: flectarea și abducția bruscă a piciorului la percuția nervului sciatic popliteu extern la nivelul gâtului peronier.

- Semnul Schultze sau „semnul fosetei linguale”, depresiune la nivelul zonei linguale percutate.

- Semnul Pool: spasm pedal determinat de excitarea nervului crural la un subiect care, în poziția șezând, face o flexie a trunchiului pe membrele inferioare în extensie.

- Semnul Escherich: extensia gambei prin percuția cvadricepsului deasupra rotulei.

- Semnul Trousseau sau semnul „mâinii de mamoș” (fig. 140): prin compresiunea pachetului vasculo-nervos humeral cu manșeta tensiometrului sau cu un garou, timp de 2-3 min. se flectează ușor antebrațul pe braț, mâna pe antebraț și în ușoară rotire internă, degetele în extensie și adducție, ultimele falange în ușoară flexie, policele în opoziție forțată. Contractura musculară care determină aceste modificări este tonică, la început însoțită de paretezii, apoi dureroasă. Efortul spontan sau provocat de a corija contractura este infructuos și dureros.

Alteori, aceeași manevră poate produce „semnul pumnului”: flectarea degetelor peste policele în adducție, „mâna în gheară” prin pronația și flexia mâinii cu degetele semi-flectate.

În tetania latentă, semnele clinice descrise au intensitate variabilă în raport cu condițiile în care este examinat bolnavul. Același semn, abia schițat în condiții de repaus (de exemplu semnul Chvostek de gr. I), se intensifică (Chvostek de gr. III) după efort fizic, hiperpnee, baie fierbinte, ingestie de alcaline, diaree, la femei premenstrual etc. De altfel, unele dintre aceste condiții – efortul fizic, hiperpneea – pot fi solicitate de medic bolnavului pentru a pozitivă un semn dubios.

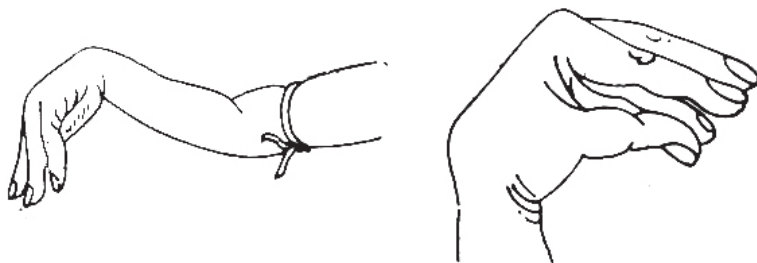


Fig. 140. Semnul Trousseau.

Tulburări trofice

Sunt tulburări discrete dar care, în contextul celorlalte simptome, devin semnificative:

- Tulburări dentare – prin alterări ale smalțului și dentinei apar numeroase semne de distrofie dentară. Dinții își pierd luciul și devin mați sau crețați, uneori galben-murdar, cu striatii cenușii sau negre (fig. 141). Rezistența lor este diminuată, suprafețele de abraziune erodându-se exagerat. Apar carii dentare numeroase.

- Tulburări ale unghiilor – unghiile capătă o tentă lăptoasă, au suprafață striată și rezistența diminuată.

Lunula poate fi neregulată, micșorată sau mărită și apar pete albicioase în grosimea limbului.



Fig. 141. Tetanie latentă – aspectul dinților.

- Tulburări ale tegumentelor: calitatea tegumentelor este ușor modificată: ceva mai aspre, reci, mai ales la extremități, uneori fin descumate.

La copil

Tetania latentă la copiii preșcolari sau școlari, în afară de semnele amintite, se manifestă și prin modificări de comportament, deseori obiect de preocupare pentru anturaj.

Sunt copii nervoși, arțăgoși, recalcitranți, greu acomodabili, turbulenți, în permanentă

mișcare. Se agită în timpul somnului, vorbesc în somn sau prezintă fenomene de automatism motor. Atenția dispersată și instabilitatea împietează asupra procesului de educație și instruire. Sunt turbulenții clasei, care cu greu pot fi stăpâniți.

Paresteziile, fasciculațiile, miocloniile produc copiilor cele mai variate „ticuri” nervoase.

Semiologia de laborator

Prin diferite examene paraclinice se urmărește descoperirea semnelor hiperexcitabilității neuromusculare sau a eventualelor tulburări metabolice.

Semne de hiperexcitabilitate neuromusculară depistate electric:

- semnul Erb: scăderea pragului de contracție la excitarea prin curent galvanic sau faradic;
- reobaza scăzută;
- cronaxia crescută;
- electromiografic: apariția după o singură excitație a unor succesiuni de contracții (dublete, triplete, multiple) emanând de la același grup muscular.

Semne de hiperexcitabilitate neuromusculară depistate radiologic:

- spasme esofagiene: tranzitul baritat esofagian arată un esofag pe alocuri cu gătuiri sau inconstant, cu obstacole;
- stomacul apare hipertonic, hiperkinetic, deseori cu aspect de clepsidră (spasm gastric);
- tranzitul prin colon este rapid, spastic sau încetinit;
- colecistul este hipertonic, hiperkinetic.

Semne electrocardiografice: ocazional, pe traseu se observă modificări discrete și inconstante – unda T micșorată sau izoelectrică, intervalul S-T alungit.

Modificări metabolice: interesează în special Ca, Mg și P. Sunt inconstante, de aceea:

- calciul total sanguin și mai ales calciul ionic au valori normale sau ușor scăzute;
- magneziul sanguin: normal sau ușor scăzut;
- fosforul sanguin: normal sau ușor crescut;
- calciul urinar: normal sau ușor scăzut;
- proba hipocalcemiei provocate.

Testul de Edetamin: după perfuzia lentă EDTA în doză de 50-70 mg pe kg, la cei care au tendință la hipocalcemie, se produce scăderea importantă a calcemiei (< 35%), care nu se corijează după 12 ore.

Tetania acută sau manifestă

Crizele spontane de contractură musculară individualizează clinic tetania manifestă.

Aceste crize se caracterizează prin următoarele:

- survin la un bolnav care în afara crizelor prezintă semnele unei tetanii latente;
- interesează atât musculatura striată cât și cea netedă, separat sau împreună;
- au aspect de contractură spastică, tonică, însoțită în segmentele afectate de parestezii și durere, uneori de acrocianoză;
- nu sunt însoțite de pierderea cunoștinței;
- survin brusc, au durată variabilă – de minute sau zeci de minute – și se repetă la intervale lungi sau scurte, uneori subinrant.

Deși fără cauză aparentă, la originea crizelor stau: efortul fizic, tulburările digestive (vărsături, diaree), ingestia de substanțe alcaline, hiperpneea de efort etc.

Semnul Babinski este negativ.

Contractura mușchilor striati (mio-spasmul)

Contractura se poate produce pe grupe musculare izolate, pe grupe musculare segmentare sau pe ansamblul musculaturii scheletice.

Vom descrie semiologia contracturilor musculare pe segmente, rămânând ca spasmele musculare izolate sau cele generalizate să fie deduse.

Contractura mușchilor faciali: prin antrenarea și limitarea sa la anumite grupuri musculare modifică mimica feței, conferindu-i grimase caracteristice:

- „Botul de știucă“ sau „botul de pește“: țuguierea buzelor prin spasm al orbicularului buzelor.

- „Râsul sardonice“: tragerea comisurilor labiale cu descoperirea dinților prin contractura mușchilor buccinatori.

- „Trismusul“: cu înclăștarea maxilarelor, reliefa și jocul maseterilor prin contractura maseterilor.

- Contractura mușchilor extrinseci ai ochiului produce: *nistagmus rotator* sau lateral, *strabism convergent* sau divergent, *revulsia* ochilor.

- Contractura mușchilor pielosi ai gâtului.

- Contractura mușchilor sternocleidomastoidieni cu torticolis tranzitor.

- Contractura mușchilor toracici și intercostali cu senzația de încorsetare și jenă respiratorie.

- Contractura mușchilor pereților abdominali, adevărat „abdomen de lemn“, cu impresia falsă de apărare musculară.

- Contractura mușchilor jgheaburilor vertebrale prin care, după grupele musculare afectate, se poate produce: *opistotonus*

(curbarea spatelui, corpul sprijinindu-se în cap și călcâie), *emprostotonus* (curbarea corpului înainte cu picioarele în flexie), *pleurostotonus* (curbarea laterală a corpului).

- Contractura mușchilor membrului superior – semnul Trousseau spontan – determină: adducția brațului pe torace, semiflectarea antebrăului pe braț, semiflectarea mâinii pe antebrău cu ușoară rotație internă în supinație sau pronație, cu degetele în extensie sau flexie, în adducție sau abducție („mână de mamoș“, în „gheară“ sau „pumn“).

Contractura mușchilor membrului inferior determină: extensia coapsei și a gambei, extensia piciorului cu rotarea lui internă, flectarea și adducția degetelor (spasm pedal).

Contractura mușchilor netezi

Cele mai importante spasme ale mușchilor netezi sunt:

- Spasmul laringian – survine în special la copil și are caracter dramatic: pe neașteptate, copilul nu mai poate respira și face eforturi disperate pentru a introduce aerul în plămâni – dispnee inspiratorie –, ceea ce determină adâncirea gropilor supra- și intraclaviculare – tiraj –, spasm al toracelui prin contractura intercostalilor, spasm al abdomenului prin contractura mușchilor peretelui, cu escavarea sa. Aerul trecând greu prin laringe, emite zgomotul caracteristic de *cornaj*. Copilul se sufocă: faciesul se cianozează, ochii ies din orbite și lacrimază, transpiră abundent, devine agitat.

- Laringospasmul ține câteva minute și se remite spontan.

- Spasmul esofagian: obstacol total sau parțial, uneori dureros, la trecerea alimentelor solide și/sau lichide.

În caz de obstacol total, alimentele sunt brusc refulate.

- Spasmul gastric: dureri epigastrice uneori intense, cu caracter lancinant, obligând copilul să ia poziții antalgice. Este posibilă expulzia explozivă, pe gură, a conținutului gastric.

- Spasmul intestinal: dureri colicative, însoțite de zgomote intestinale și uneori expulzarea în jet a conținutului intestinal.

- Spasm colectic: dureri cu caracter de colică biliară.

- Spasm vezical: imposibilitatea de a urina însoțită de tenesme vezicale.

- Spasm bronșic: cu respirație dificilă, insuficientă, zgomotoasă, asemănătoare celei din astmul bronșic.

- Spasm diafragmatic: foarte rar, dar posibil, cu dificultate sau imposibilitate de a respira.

- Spasm cardiac: excepțional și redutabil, putând duce la fibrilație ventriculară, bloc atrioventricular, oprirea bruscă a cordului.

- În afara contracțiilor musculare, criza de tetanie este însoțită de numeroase alte manifestări subiective și obiective.

Faciesul bolnavului, atunci când criza nu antrenează musculatura feței, este crispat, exprimând anxietate și durere: bolnavul asistă conștient la desfășurarea crizei.

Transpirații abundente, în special la față.

Bolnavul poate acuza palpitații, jenă sau constricție precordială până la dureri cu caracter de angină pectorală.

Pulsul este tahicardic.

Zgomotele cardiace sunt intensificate, în special zgomotul II la focarul aortei.

Tensiunea arterială crește cu câteva diviziuni.

Semiologia de laborator

În timpul crizei se produc modificări homeostazice și funcționale importante și caracteristice.

În sânge

Calciul este scăzut la valori, oscilând între 5 și 7 mg/dl; această scădere interesează mai ales fracția ionizată a calciului.

Fosforul crește peste 50 mg %.

Citratul scade ($N = 22 \pm 4$ mg %).

Rezerva alcalină scade.

În urină

Calciul este scăzut, adesea sub 50 mg/24 ore.

Fosforul scade sub 300 mg/24 ore.

Citratul scade ($N = 400 \pm 100/24$ ore).

Hidroxiprolina scade.

– Clearance-ul fosfatului este sub 5 mL/min ($N = 10$ mL/min.)

– Reabsorbția tubulară a fosforului crește.

Clearance fosfor $\times 100$ ($N = 90\%$)

Clearance creatinină

Testul la EDTA este pozitiv.

Electromiografic se înregistrează „trenul” de unde contractile caracteristic.

Electroencefalografic, după criză pot înregistra unde lente, deseori ample și hipersincrone; la hiperpnee provocată sau stimulare luminoasă intermitentă pot apărea uneori complexe de vârf-undă asemănătoare celor din comițialitate.

Electrocardiografic: alungirea intervalului Q-T, a segmentului S-T și a unei T; unda T micșorată, izoelectrică sau negativată în deviațiile II și III; uneori bloc de ramură.

Tetania cronică

Tetania cronică se individualizează ca formă clinică a tetaniei prin tulburările trofice intense care apar ca urmare a agravării în timp

a tetaniei fruste, cu sau fără manifestări de tetanie acută.

Tetania cronică prezintă simptomatologia tetaniei fruste pe fondul căreia pot apărea crize de contractură musculară, dar la care tulburările trofice din tetania frustă, abia schițate, devin, prin intensitate și îmbogățirea lor, dominante în tabloul clinic.

Etiologia tetaniei cronice cuprinde:

Hipoparatiroidismul

- chirurgical;
- familial;
- postiradiere;
- infiltrativ;
- idiopatic – autoimun (poliendocrinopatii autoimune).

Rezistență periferică la acțiunea parathormonului

- psedohipoparatiroidism;
- insuficiență renală cronică.

Deficit de vitamină D₃ sau de acțiune a acesteia – $1\alpha 25$ (OH)₂D₃

- hiperfosfatemie;
- mineralizare scheletică rapidă;
- sindromul oaselor avide de calciu (postparatiroidectomie pentru hiperparatiroidism primar);
- metastaze osoase.

Semiologie clinică

Nu vom repeta descrierea tetaniei fruste și a celei manifeste, ci vom detalia tulburările trofice.

Tegumentele: reci, uscate, fragile, cu descuamație furfuracee; cianoza extremităților devine permanentă și extinsă. Rezistența lor diminuată facilitează apariția dermatitelor exfoliatorii, infestării cu *Candida* etc.

Uneori aspectul devine sclerodermic și chiar a fost consemnată sclerodermia.

Unghiile: groase dar fragile, spărgându-se ușor, cu crăpături longitudinale, adâncituri, deformări de culoare cretos-murdară, adesea cu leziuni de candidoză.

Petele albe din grosimea limbului se înmulțesc (leuconichie).

Părul: firul de păr este casant și fragil, cu luciul pierdut; părul scalpului se rărește până la alopecie; pilozitatea sexuală și corporală sunt de asemenea rărite, conferind tegumentelor aspectul glabru.

Dinții: culoarea devine cretoasă, galben-murdară, cu striatii cenușii sau negre; coroana se macină, suprafețele de triturare adâncindu-se sau crenelându-se; marginile laterale ale dinților se erodează, dintele luând aspectul unui cui, șurub; sunt frecvente fracturile. În final, întreaga coroană dentară dispare.

Pe acest dinte, cu troficitatea grav afectată, survin carii numeroase.

Cataracta este cea mai gravă leziune trofică; de obicei, opacifierea începe în părțile posterioare ale cristalinului și evoluează centrifug, depunerile putând lua la început diferite aspecte: „în farfurie“, „în stea“, „în flocoane“ etc.

Semne radiologice

– Se observă calcifieri vasculare, interesând vasele creierului, îndeosebi ale nucleului caudat care apare în formă de „corn“, ale nucleului dințat, sub formă de opacități ondulate sau lineare, ale centrului oval etc., care pot să cuprindă și cortexul.

– Se constată densificări și îngroșări ale corticalei oaselor lungi, tăbliei oaselor craniene, vertebrelor, bazinului.

Semne biologice

Sunt aceleași ca și în forma frustă sau manifestă, după cum bolnavul este investigat în una dintre aceste forme.

Principii și mijloace terapeutice

Obiectivele tratamentului sunt eliminarea cauzelor care duc la hipocalcemie și cercetarea hipocalcemiei.

a. Eliminarea cauzelor care produc hipocalcemia – uneori, sunt ușor de identificat și de corectat. De exemplu: alimentația bogată în calciu, corectarea hipoacidității gastrice cu Acidopeps, combaterea abuzului de alcaline sau întreruperea administrării lor, combaterea hiperestrogeniei etc.

De cele mai dese ori însă, cauzele hipocalcemiei nu pot fi identificate, și în acest caz se recurge la corectarea calcemiei. De altfel, chiar atunci când etiologia este cunoscută, până la restabilirea calcemiei este necesar să se facă corectarea ei.

b. Corectarea calcemiei – principalii factori de corectare a hipocalcemiei sunt: hormonul paratiroidian (PTH), vitamina D și, firește, calciul.

• **Hormonul paratiroidian crește calcemia prin:**

- activarea absorbției intestinale a calciului;
- scăderea eliminării renale a calciului;
- activarea transformării 25-hidroxico-lecalciferolului în 1-25-dihidroxico-lecalciferol;
- mobilizarea calciului din os.

Deși PTH este factorul esențial al homeostaziei calciului, el nu poate fi folosit ca agent terapeutic: preparatele sunt insuficient purificate, sunt toxice și induc formarea autoanticorpilor (structură polipeptidică).

• **Vitamina D** – grupul vitaminei D cuprinde derivați sterolici cu rol în metabolismul calciului. Principalii derivați provin din ergocalciferol (vitamina D2 sau calciferol) și colecalciferol (vitamina D3). În organism sunt activați prin hidroxilare în poziția 25. Cel mai

puternic efect biologic îl are derivatul 1-25 (OH)₂ – colecalciferolul sau calcitriolul.

În metabolismul calciului, vitamina D are acțiune similară parathormonului.

- Calciul ionic îndeplinește în organism roluri multiple: în coagulare, în activarea unor enzime, în mineralizarea oaselor, în transmiterea influxului nervos etc. Intervine ca moderator – alături de magneziu – în excitabilitatea neuromusculară.

Așadar, în tratamentul formelor clinice ale hipocalcemiei se folosește:

- terapia substitutivă a calciului;
- terapia adjuvantă a efectelor calcice: vitamina D;
- terapia simptomatică.

În funcție de necesitățile clinice și pentru că ionul magneziu are efecte asupra excitabilității neuromusculare similare cu cele ale calciului, știind că deseori hipocalcemia se însoțește de hipomagneziemie, este bine ca administrarea calciului să se facă împreună cu a magneziului. În plus, magneziul are puternice efecte anticonvulsivante, ceea ce îl recomandă mai ales în crizele de contracturi tetanice.

Mijloace terapeutice

• *Calciul*

Există numeroase preparate care diferă prin conținutul în calciu și prin căile de administrare.

Gluconatul de Ca conține	40% Ca
Clorura de Ca conține	27% Ca
Lactatul de Ca conține	13% Ca
Levulinatul de Ca conține	13% Ca
Gluconolactatul de Ca conține	9% Ca
Gluconolactatul de Ca – 9,00 corespunde la	1g Ca

Căile de administrare depind de preparatul calcic.

Astfel:

- intravenos strict se administrează clorura de Ca și bromura de Ca; în special clorura de Ca este iritantă pentru venă și necrozantă pentru țesuturi;
- intravenos, dar și intramuscular, se administrează gluconatul de Ca.

Administrările intravenoase trebuie făcute lent și pacientul trebuie avertizat de senzația de căldură pe care o va resimți în timpul administrării, mai ales la nivelul mucoaselor.

Calea orală poate fi folosită pentru toate preparatele de Ca. Unele dintre acestea, de exemplu carbonatul de Ca, lactatul de Ca sau calciul efervescent, se administrează exclusiv pe cale bucală.

Unele preparate de Ca – de exemplu clorura de Ca – au gust neplăcut și sunt iritante pentru mucoasa gastrică. De aceea este bine ca, în cazul tuturor preparatelor calcice de altfel, să fie luate în timpul mesei și aseasonate.

Se recomandă, pentru a crește ionizarea calciului și absorbția sa, să se administreze concomitent un agent acidifiant (Clorura de amoniu – 1-4 g/zi – sau Acidopeps 1-2 compr. în timpul meselor).

Carbonatul de Ca, deși are proprietăți antiacide, este transformat în intestin în săruri solubile, iar calciul eliberat se absoarbe.

Calea de administrare se alege în funcție de rapiditatea cu care dorim să se instaleze efectul scontat. În administrările intravenoase efectele sunt imediate; în administrările pe cale bucală valoarea maximă a Ca seric se atinge în cca 2 ore și revine la concentrația normală 3 ore mai târziu.

Indiferent de calea de administrare, nivelul crescut al calcemiei nu poate fi menținut decât pentru un interval limitat de timp. În cazul în care este necesară menținerea timp îndelungat

a valorilor crescute, administrările trebuie repetate la intervale egale.

Dozele administrate sunt, de asemenea, în funcție de conținutul în Ca al preparatului, calea de administrare, valoarea calcemiei a cărei realizare se urmărește.

Pentru orientare, prezentăm pentru fiecare preparat de calciu cantitatea care corespunde cu 1 g de Ca;

- Carbonat de Ca – 2,28 g corespund cu 1 g Ca;
 - Clorură de Ca – 5,47 g corespund cu 1 g Ca;
 - Lactat de Ca – 7,69 g corespund cu 1 g Ca;
 - Gluconolactat de Ca – 9,00 g corespund cu 1 g Ca;
 - Gluconat de Ca – 11,19 g corespund cu 1 g Ca;
 - Glucobinat de Ca – 15,20 g corespund cu 1 g Ca.
- Ca preparate comerciale se pot folosi:

Bromura de Ca fiole a 10 ml conținând 10% (1g/fiolă) bromură de calciu. Se administrează i.v. Doza pentru o dată este de 1-2 g și de 3-5 g pentru 2-4 ore. Se poate administra și pe cale orală.

Din aceeași categorie fac parte:

Calcibromat în compr. efervescente a 3 g și fiole a 0,124 g/ml; 1 compr. = 1/2 fiolă. Se administrează 1-3 compr. /zi sau 1 fiolă i.v. strict, la 2 zile.

Clorura de calciu fiole a 10 ml conținând clorură de Ca 10% (1 g/fiolă) și 20% (2 g/fiolă). Se administrează strict i.v., foarte lent. Se poate administra și *per os*, dar este iritant și are gust neplăcut.

Gluconat de calciu fiole a 5-10 ml conținând 10% gluconat de calciu (0,5 g și, respectiv, 1 g/fiolă). Se administrează i.v. lent, i.m. sau *per os*, 1-3 fiole/zi.

Clorocalcin: soluție de clorură de Ca 0,18 g la 1g sau 32 pic. Se administrează *per os*, 1/2-2 lingurițe de cafea pe zi (o linguriță de cafea

conține 5 g soluție). Este iritant gastric. Se administrează în timpul mesei.

Carbonat de calciu: se administrează *per os* sub formă de pulbere, 1-2 g de 2-3 ori pe zi. Este antiacid și constipant.

Se mai folosesc:

Combinații de calciu cu acid ascorbic pentru a-i crește nivelul de absorbție intestinală – 200, 500, 1000 mg.

Lactat de calciu: tab. a 0,5 g lactat de Ca. Se administrează *per os*, 3-8 tabl./zi.

• *Magneziul*

Sulfat de magneziu: fiole a 10 ml conținând soluție de sulfat de Mg 20% (2g/fiolă). Se administrează i.v. lent – dă senzație de încălzire, poate determina depresiune respiratorie și în acest caz se administrează calciu i.v. Doza este de 1-3 fiole/zi. Se poate administra și i.m. sau *per os*.

Magnesii oxydum: pulbere 0,5-1 g *per os*, de 1-2 ori pe zi.

Magnezium cloratum: poțiuni sau picături, în doză de 0,5-1,5 g pe zi.

Trimag: comprimate conținând forminat, nicotinat și lactat de Mg. Se administrează 3 caps./zi.

Trimagnat – amestec de săruri de Mg și Ca.

Aspacardin (Panangin) – aspartat de Mg și K – 1-2 tabl. x 3 pe zi.

Se folosesc diverse alte combinații de săruri de magneziu, săruri de magneziu cu vitamine și/sau săruri de magneziu cu calciu.

• *Vitaminele D*

Din complexul vitaminelor D se folosesc:

Vitamina D2: soluție uleioasă de ergosterol iradiat în fiole injectabile a 400.000 U.I. și 600.000 U.I. Se administrează i.m. 1 fiolă la 4-6 săptămâni.

Sau fiole buvabile a 600.000 U.I.

Vitamina D3: colecalciferol în fiole de 2 ml conținând 60.000 U.I. vitamina D3 hidrosolubilă.

VI-de-3 Hidrosol (Wander) 300.000 I. E./ml, fiole a 1 ml.

AT-10 dihidrotahisterol, produs de sinteză cu acțiune asemănătoare vitaminei D, în flacoane de 15 ml. Se administrează *per os*, 20-40 picături pe zi.

Metode terapeutice

Clinic, hipocalcemia prezintă două circumstanțe în care măsurile terapeutice sunt diferite: criza de contractură musculară – accesul tetanic – și spasmofilia – tetania cronică.

Accesul tetanic

Este dramatic, mai ales la copil și mai ales când se manifestă sub formă de spasm laringian.

Accesele de contractură musculară survin brusc, sunt violente, dureroase și însoțite de anxietate. Se repetă neregulat, uneori de mai multe ori pe zi, alteori cu caracter subinrant.

Tratamentul crizelor de contractură trebuie instituit de urgență.

Se administrează calciu i.v. (*clorură, bromură sau gluconat de calciu*) continuu, lent până cedează, în timpul administrării, criza de contractură musculară. În general sunt suficiente 1 până la 3 fiole.

Se poate asocia și cu *sulfat de magneziu* 10% sau 20% administrat i.v. nu mai mult de 2 fiole.

Pentru combaterea stării de anxietate se poate administra *diazepam* (este și miorelaxant), 1 fiolă i.m.; nu se asociază cu alte miorelaxante: *cloroxazon* 1-2 comprimate de 3-4 ori pe zi sau anticonvulsivante *fenobarbital*, fiole a 2 ml, 1-2 fiole pe zi.

Deoarece efectul calciului administrat i.v. nu este de durată, se asigură o calcemie

crescută, de durată, administrându-se *per oral*, de mai multe ori pe zi, fie conținutul fiolei, fie *Clorocalcin*, 3-4 lingurițe pe zi.

Se combat cauzele care au provocat criza, dacă se cunosc: vărsăturile, diareea, stări care pot determina alcaloză (administrarea de alcaline, hiperpneea etc.).

După tratamentul crizei de contractură, pentru prevenirea crizelor viitoare, se instituie tratamentul cronic.

Tratamentul cronic

Constă în tratament medicamentos, regim alimentar, condiții de viață nestresante.

a. Tratamentul medicamentos: se administrează simultan calciu, magneziu și vitamina D.

Administrarea calciului – se urmărește menținerea unei calcemii ridicate, pe timp îndelungat.

Se preferă administrarea pe cale orală din următoarele motive:

- absorbția digestivă a calciului este lentă, deci efectul său este de durată;
- se evită sclerozarea venelor prin administrări repetate ale calciului, menajându-se pentru eventuale urgențe.

Firește, se ține seama de faptul că sărurile de calciu sunt iritante pentru mucoasa gastrică și că, în timp, pot produce leziuni. În consecință, se preferă produse puțin iritante (calciu gluconic, calciu lactic, calciu efervescent) și se contraindică asocierea cu alcaline (neutralizează acidul clorhidric din suc gastric și împiedică ionizarea calciului).

Pentru ionizarea calciului se recomandă asocierea cu acidifiante gastrice (*Acidopeps*, vitamina C, sucuri de citrice etc.).

Este bine ca tratamentul să se facă intermitent, de exemplu, zilnic timp de 20 de zile, apoi pauză 10 zile, după care se repetă.

Administrarea magneziului se face simultan cu administrarea calciului, după aceleași

principii: se administrează *per oral* (soluție de sulfat de magneziu 10%, 1-2 linguri pe zi sau Panagin sau Trimag etc., 3 tablete pe zi), în reprize de câte 20 de zile, urmate de 10 zile pauză.

Administrarea vitaminei D – se administrează vitamina D2 sau D3 în fiole buvabile, la 3 săptămâni sau, de preferat, Tachystin, 10 picături, de 3 ori pe zi, timp de 10 zile, între curele de calciu.

b. Regimul alimentar – se recomandă consumul alimentelor bogate în calciu: lapte și

derivatele sale (brânza, smântâna, laptele bătut, iaurtul) și bogate în vitamina D: unt, gălbenuș de ou, smântână, ficat.

De asemenea, se recomandă alimentele acidifiante: carne, pește, ouă, leguminoase (fasole uscată, mazăre uscată) făinoase (pâine, macaroane, grîș).

c. Regimul de viață – sunt contraindicate altitudinea, expunerea la frig și umezeală, expunerea îndelungată la soare, efortul fizic, băile fierbinți etc.

SINDROAME DE NEOPLAZIE ENDOCRINĂ MULTIPLĂ

Sindroame genetice cu transmitere autozomal dominantă, neoplaziile endocrine multiple (MEN) au fost descrise la începutul acestui secol de către *Erdheim* (1903) și sunt clasificate în: MEN tip 1 și MEN tip 2 cu două subclase – MEN 2A și MEN 2B (MEN 3).

O caracteristică comună a acestor neoplazii o constituie faptul că majoritatea tumorilor ce le alcătuiesc este constituită din celule aparținând sistemului APUD (*amine precursor uptake and decarboxilation*) care derivă embriologic din neuroectoderm. Tumorile din cadrul acestor sindroame care nu sunt compuse din celule APUD sunt lipoamele – în MEN 1 – și neuroamele mucoase și polipii colonului – în MEN 2. A doua caracteristică a sindroamelor de neoplazie endocrină multiplă este evoluția histologică progresivă de la hiperplazie la adenom și, în unele cazuri, la carcinom. În al treilea rând, dezvoltarea hiperplaziei este probabil un proces multicentric, cu fiecare focar tumoral derivând dintr-o singură clonă (acest lucru a fost dovedit doar pentru carcinomul medular tiroidian, dar se pare că este prezent și la celelalte tumori).

Sindroame de neoplazie endocrină multiplă tip 1 (MEN 1)

Fiind descris prima oară de **Wermer** în 1954 și clasificat ca o entitate distinctă de MEN 2 în 1968,

sindromul MEN 1 asociază hiperplazie sau adenomatoză/neoplazie a paratiroidelor, insulelor pancreatice și adenohipofizei.

MEN 1 este o afecțiune rară, cu prevalență de aproximativ 0,02-0,2 la 1000 de persoane, este complexă, dar cu potențial letal și are transmitere autozomal dominantă cu penetranță înaltă.

Diagnosticul se stabilește de regulă în decada a 4-a de vârstă, uneori fiind întârziat din cauza simptomatologiei clinice fruste; alteori, tumorile nu produc sindroame hormonale identificabile clinic, astfel încât diagnosticul este tardiv, fiind sugerat de efectele de masă tumorală sau de existența recidivelor. Studiile de screening prospectiv pentru sindromul MEN 1 au permis diagnosticarea la vârste mai precoce (sub 20 de ani).

Trăsătura specifică sindromului MEN1 o constituie variabilitatea de prezentare clinică: pot fi implicate una, două sau toate cele trei glande, la nivelul fiecăreia pot coexista diferite procese histologice, iar modelele hormonale secretorii pot fi variate.

Diagnosticul clinic necesită recunoașterea a cel puțin două leziuni classic asociate sindromului.

1. Hiperparatiroidismul primar

Reprezintă cea mai comună manifestare a sindromului. Leziunea histologică cea mai frecventă este hiperplazia multiglandulară

paratiroidiană; dacă boala este diagnosticată târziu poate fi prezentă transformarea adenomatoasă.

Trăsăturile clinice generale ale hiperparatiroidismului din MEN 1 sunt: prezența urolitiazii, a anomaliei osoase PTH-induse, a modificărilor musculoscheletale, astenia fizică și alterarea statusului mental.

Diagnosticul diferențial al hiperparatiroidismului din MEN se face cu hipercalcemiile familiale: hiperplazia paratiroidiană familială, hiperparatiroidismul adenomatos familial, hipercalcemia hipocalciurică familială, prin lipsa atingerilor pancreatice sau hipofizare în hiperparatiroidisme neasociate cu MEN 1; pentru diagnosticul diferențial sunt necesare însă informații clinice de la toți membrii familiei.

Tratamentul hiperparatiroidismului din MEN 1 este chirurgical, momentul și tipul operației fiind însă controversate. Argumentele împotriva intervenției precoce sunt reprezentate de rata crescută a recurenței și/sau persistenței hiperparatiroidismului și de incidența hipoparatiroidismului postoperator (10-25%). Ca urmare, temporizarea intervenției chirurgicale, asociată cu dozările periodice câțiva ani, este atitudinea rațională la pacienții cu minime creșteri ale calcemiei.

Tehnica cea mai utilizată este scoaterea a trei paratiroide (sau trei și jumătate) și lăsarea pe loc a unei mase de țesut paratiroidian aproximativ de mărimea celei de la un subiect normal; pe această masă se aplică un clip metalic pentru ca, în cazul în care țesutul restant crește, să se poată reintervenii ușor.

Se poate aplica și metoda transplantării de țesut paratiroidian de la nivelul gâtului la nivelul antebrațului; tehnica nu previne recurența hiperparatiroidismului, dar permite o mai bună urmărire a evoluției.

2. Tumorile insulelor pancreatice

Neoplazia celulelor insulare pancreatice este a doua manifestare ca frecvență în MEN 1, având incidență de 80% în analizele necroptice și 30-75% în urma efectuării tehnicilor de screening. Histologic, leziunile sunt multicentrice și variază de la nesidioblastoză la microadenom și carcinom; deci, aceste tumori multicentrice pot suferi transformare malignă și pot metastaza (în 50% dintre cazuri, leziunile sunt maligne).

Deși o tumoare pancreatică insulară este frecvent identificată printr-un sindrom clinic determinat de producția unui singur hormon, cele mai multe dintre aceste tumori demonstrează hiperplazia mai multor tipuri de celule și producerea mai multor peptide diferite: polipeptidul pancreatic, glucagon, insulină, somatostatina, gastrină, VIP, neurotensina.

Cele mai frecvente sindroame endocrine produse sunt: sindromul Zollinger-Ellison (prin tumori secretante de gastrină) și sindromul hipoglicemic produs de insulinoame.

1. Gastrinomul (sindromul Zollinger-Ellison) – este cauza majoră de morbiditate și mortalitate la pacienții cu MEN 1. Creșterea producției de gastrină a fost demonstrată la peste 60% dintre pacienții cu tumori pancreatice funcționale asociate MEN 1.

Trăsăturile clinice și paraclinice ale sindromului Zollinger-Ellison asociat MEN 1 sunt: ulcerul peptic solitar sau multiplu, esofagita refractară, diareea, hipersecreția acidă gastrică pe fondul concentrațiilor crescute ale gastrinei serice: peste 171 pmol/l sau 300 pg/ml.

Confirmarea secreției anormale de gastrină se realizează prin infuzia de calciu (gluconat de calciu cu concentrația de 4 mg calciu elementar/kgc/h) timp de trei ore sau testul la

secretină (injecția i.v. a 2u/kg secretină). La pacienții cu gastrinom, gastrinemia crește cu peste 114 pmol/l (200 pg/ml), în timp ce la pacienții cu hipergastrinemii de alte cauze (antru gastric restant, rezecția masivă de intestin subțire, obstrucția gastrostomei, ulcer duodenal, hipercalcemie), creșterea este minimă (24 pmol/l sau 50 pg/ml).

Tratament: Zollinger și Ellison recomandă gastrectomie totală pentru controlul sindromului ulceros, deoarece natura multicentrică a gastrinomului și incidența crescută a metastazelor hepatice fac dificilă reintervenția pe toate țesuturile producătoare de gastrină. Totuși, unii pacienți pot fi vindecați prin enuclearea gastrinomului sau pancreatectomie distală; unii chirurghi continuă să recomande scoaterea tumorilor izolate, deși experiența demonstrează rata crescută a recurențelor.

Introducerea antagoniștilor de receptori H_2 a permis realizarea gastrectomiei chimice; dozele necesare pentru a obține efect terapeutic sunt mai mari decât cele folosite în tratamentul ulcerului duodenal, iar preparatele din generațiile noi sunt preferate datorită numărului mai mic de reacții adverse. Inhibitorii de H , Na -ATP-ază permit un control mai bun al secreției acide gastrice (doar un număr mic de pacienți tratați cu aceste medicamente necesită în final gastrectomie). Analogul de Somatostatina – Octreotid – inhibă atât secreția acidă gastrică, cât și pe cea de gastrină, iar la anumiți pacienți scade necesarul de blocați H_2 ; este utilizat numai când antagoniștii de receptori H_2 sunt ineficienți sau provoacă reacții adverse majore.

2. *Insulinomul* – este a doua tumoare ca frecvență dintre tumorile insulare pancreatice (35% dintre acestea în MEN1). Este frecvent multicentric și malign (25% dintre cazuri).

Dacă se descoperă un singur adenom, este posibil să mai existe hiperplazia sau microadenomatoza celulelor producătoare de insulină și în alte zone ale pancreasului.

Trăsăturile clinice și paraclinice sunt asemănătoare celor care apar în insulinoamele sporadice: hipoglicemia asociată nivelurilor serice crescute ale insulinei și polipeptidului pancreatic.

Tratamentul este chirurgical – scoaterea insulinomului – și nu există tratament medicamentos ca alternativă. În cazul metastazelor care produc hipoglicemie, este indicată rezecția (intervenția este mai puțin indicată dacă nu a fost localizată metastaza), iar dacă metastaza nu poate fi rezecată, controlul glicemiei poate fi realizat cu Diazoxid sau chimioterapie (Streptozotocin, Dacarbazin), care pot reduce dimensiunile tumorii, fără să producă însă vindecare.

3. *Glucagonomul* – nu este foarte frecvent la pacienții cu MEN 1, deși concentrația plasmatică a glucagonului este crescută la mai mult de jumătate dintre pacienți și un număr mare de celule glucagon-pozitive este detectat în 30% dintre tumorile insulare pancreatice.

Trăsăturile clinice și paraclinice sunt cele specifice sindromului glucagonom: eritem necrolitic migrator, anorexie, glosită, diaree, anemie, tromboze venoase, hiperglicemie (cel mai frecvent întâlnită la pacienții cu MEN 1).

Tratamentul glucagonomului este de obicei chirurgical, dar poate fi utilizat și Octreotidul.

4. *Sindromul diareei apoase* – poate apărea în sindromul MEN1 în asociație cu tumorile pancreatice sau tumorile carcinoide. Se manifestă clinic prin diaree apoasă, iar paraclinic prin hipokalemie, hipoclorhidrie și acidoză.

Tratamentul este chirurgical – rezecția tumorilor unice sau multiple – sau medicamentos – Streptozotocinul scade dimensiunile tumorii și producția de VIP la unii pacienți, iar Octreotidul controlează diareea la pacienții cu tumori nerezecabile sau metastaze.

5. *Polipectidul pancreatic (PP)* este frecvent crescut în serul pacienților cu MEN 1, iar creșterea nivelului seric al PP după un prânz standard poate fi predictivă pentru o tumoră pancreatică la un pacient cu MEN1. Concentrația crescută a PP în MEN1 nu se însoțește însă de manifestări clinice.

3. Adenoamele hipofizare

Apar la mai mult de jumătate dintre pacienții cu MEN 1 (prevalență de 50-65% stabilită pe clinică și autopsii). Tumorile sunt multicentrice. Studiile de screening de laborator au evidențiat sindroame hipersecretorii în 16-42% dintre cazuri. Adenoamele sunt majoritar funcționale endocrin, secretând PRL, GH sau ACTH, secrețiile fiind unice sau combinate. Rar s-au descris adenoame nesecretante (cu celule nule).

1. *Prolactinomul* – este cea mai frecventă tumoră hipofizară în MEN 1 și a treia manifestare a sindromului; tumoră este multicentrică și crește de obicei foarte mult.

Se descrie o rată foarte mare a recurențelor după *tratamentul* chirurgical al acestor tumori. De aceea, se preferă tratamentul medicamentos cu agoniști de dopamină. Bromocriptina poate fi utilizată 10 ani și chiar mai mult, în funcție de complianța bolnavului și apariția reacțiilor adverse.

2. *Tumori producătoare de GH* – sunt pe locul al doilea între tumorile pituitare la pacienții cu MEN 1, reprezentând 25% dintre

adenoamele hipofizare. Sunt descrise două cauze ce pot duce la creșterea GH-ului în MEN 1: dezvoltarea tumorii pituitare multicentrice ca urmare a leziunii ce induce sindromul MEN 1 și producerea ectopică de GHRH de către o tumoră pancreatică sau altă tumoră endocrină (chiar dacă producerea ectopică de GHRH este o cauză rară de acromegalie, fie sporadică, fie asociată cu MEN 1). Ca urmare, nivelul seric al GHRH trebuie măsurat la pacienții acromegali cu MEN 1.

Tratamentul este chirurgical: fie se intervine transsfenoidal pentru rezolvarea tumorii hipofizare, fie se extirpă tumoră pancreatică secretoare de GHRH. Se indică intervenția chirurgicală precoce pentru a preveni progresia tumorii; cu toate acestea, multe tumori sunt multicentrice, iar operația incompletă sau recidiva pune probleme importante.

Radioterapia este utilizată în cazul persistenței sau recurenței bolii și are reacții adverse pe termen lung, ca hipopituitarismul sau disfuncțiile cerebrale. Octreotidul este o alternativă la radioterapie, dar există puține informații privind efectele sale pe termen lung.

3. *Sindromul Cushing* – la pacienții cu MEN 1 poate fi datorat unei tumori hipofizare producătoare de ACTH sau producției ectopice de ACTH sau CRH de către o tumoră carcinoidă. Acestea însă se produc destul de rar.

Tratamentul este chirurgical, practicându-se scoaterea tumorii pituitare sau a sursei ectopice de ACTH sau CRH. La pacienții la care tratamentul chirurgical nu este curativ se încearcă radioterapia pituitară, inhibitorii steroidogenezei sau adrenalectomia bilaterală.

Sindromul MEN 1 poate asocia și alte tumori: tumori carcinoide, tumori carcinom-like ale duodenului, adenoame tiro-

idene, guși coloidale, carcinom tiroidian, hiperplazie sau adenoame adrenocorticale, lipoame subcutanate sau viscerale, leiomiom cutanat.

Sindromul de neoplazie endocrină multiplă tip 2

A fost descris de Sipple în 1959 și asociază: carcinom medular tiroidian (bilateral și multicentric), feocromocitom (unilateral sau bilateral), hiperplazie sau adenomatoză paratiroidiană.

În prezent, screeningul de rutină al familiilor afectate arată că: hiperplazia celulelor C este cea mai frecventă manifestare inițială, feocromocitomul este identificat la aproximativ jumătate din pacienți, iar modificările paratiroidiene apar la 10-20% dintre cazuri.

Sindromul MEN 2A se transmite autozomal dominant (deci are distribuție egală între sexe); gena MEN₂ are penetranță aproape completă, ceea ce face ca toți purtătorii genei să fie posibil afectați. Datorită expresiei variabile clinic, nu toate componentele sindromului trebuie să fie prezente și, deoarece leziunile glandulare sunt independente (cauzal și temporal), leziunile se pot manifesta clinic asincron; evoluția multicentrică antrenează bilateralitatea leziunilor, iar spectrul patologic evoluează de la hiperplazie la tumoare.

1. Carcinomul medular tiroidian (CMT)

CMT este un neoplasm multicentric al celulelor C parafoliculare tiroidiene secretoare de calcitonină.

Cea mai precoce anomalie tiroidiană prezentă la indivizii cu MEN 2A este hiperplazia celulelor C parafoliculare, urmată de progresia către hiperplazie nodulară, CMT microscopic

și apoi CMT franc. Modificările sunt multicentrice, cu apariția frecventă a mai multor tipuri de leziune histologică în unul sau ambii lobi tiroidieni.

Clinic, pacienții cu CMT se pot prezenta cu noduli tiroidieni fermi, metastaze ganglionare locoregionale sau la distanță. Leziunile tiroidiene sunt situate în cele două treimi superioare ale lobilor tiroidieni – zone în care este localizarea anatomică a celulelor parafoliculare C.

Pacienții cu carcinom medular tiroidian pot prezenta clinic o serie întreagă de semne și simptome clinice generate de secreția hormonală a tumorii. Principalul hormon secretat este calcitonina, alături de care se mai produce o varietate de peptide și substanțe biologice active ce induc sindroame paraneoplazice: serotonină – determinând clinic sindromul carcinoid, ACTH – generând sindromul Cushing, prostaglandine, kinine și VIP – responsabile de episoadele de diaree apoasă descrise la până la 30% dintre pacienții cu CMT.

Diagnosticul carcinomului medular este confirmat paraclinic prin determinarea RIA a concentrațiilor plasmatice bazale de calcitonină, care sunt crescute la 1/3-2/3 din pacienți. După stimularea cu pentagastrină sau calciu (care sunt stimulatori ai secreției de calcitonină), răspunsul este exagerat la pacienții cu hiperplazia celulelor C sau cu carcinom medular tiroidian și întotdeauna în cazul unui CMT în care se suspectează existența unui sindrom MEN 2A.

Tratamentul CMT din MEN 2A este tiroidectomia totală, deoarece afectarea celulelor C este de obicei bilaterală și multicentrică și, chiar dacă celulele C rămase după intervenția chirurgicală nu sunt inițial

maligne, transformarea malignă poate apărea ulterior. Dacă tumoarea este mare, este foarte probabil că există metastaze ganglionare locale; în această situație e necesară îndepărtarea chirurgicală a tuturor ganglionilor centrali și selectivă a celor latero-cervicali.

Sunt necesare investigații pentru excluderea feocromocitomului și hiperparatiroidismului – suspiciunea de feocromocitom trebuie îndepărtată înaintea intervenției chirurgicale pe tiroidă.

La pacienți tineri diagnosticați prin studii screening prospective, histologic se evidențiază cel mai frecvent hiperplazia celulelor C sau CMT microscopic fără metastaze. La aceștia este necesară practicarea tiroidectomiei totale cu controlul ganglionilor regionali (scoaterea lor nu este obligatorie).

2. Feocromocitomul

Țesut cromafin adrenal la pacienții cu sindrom MEN 2A cunoaște același tip de progresiune histologică precum cea a celulelor C, incluzând: hiperplazia, expansiunea difuză a medulei și feocromocitomul.

Trăsăturile clinice induse de atingerea adrenomedulară s-au modificat în ultimele două decenii. Înaintea studiilor prospective, pacienții prezentau feocromocitoame mari, manifestate clinic prin: HTA cu valori crescute, cefalee, aritmii, moarte subită prin accidente vasculare cerebrale sau cardiace. Astăzi, screeningul de rutină permite o identificare precoce a indivizilor afectați. Modificările inițiale pot induce simptome intermitente ca: cefalee, palpitații, nervozitate. HTA nu este frecventă și, deși mortalitatea a scăzut de la introducerea metodelor screening, este

necesară o mare atenție la pacientele însărcinate (din cauza riscului de deces în timpul travaliului) și la pacienții necomplianți la procedurile de screening.

Anomaliile adrenomedulare asociate cu sindromul MEN 2A produc *modificări biochimice* specifice:

- creșterea excreției urinare de epinefrină în 24h și a raportului urinar epinefrină/norepinefrină este prima modificare observată – scopul screeningului este să depisteze pacienții în acest stadiu;
- creșterea excreției urinare de epinefrină, norepinefrină, metanefrină și normetanefrină se constată ulterior în cursul bolii sau în cazul feocromocitoamelor mari;
- eliminarea urinară de AVM este inițial normală, deci dozarea lui nu este utilă în studiile de screening;
- nivelul catecolaminelor plasmatice rar este crescut precoce (deși un factor stimulant ca exercițiul fizic poate declanșa o descărcare anormală de epinefrină).

Diagnosticul de feocromocitom este confirmat de investigațiile imagistice: CT și RMN abdominal, iar scintigrama cu I^{131} – metaiodobenzilguanidină (analog de catecolamine ce se concentrează selectiv în țesutul cromafin) – este utilă pentru a confirma prezența țesutului funcțional intraadrenal și pentru a exclude un paragangliom; captarea I^{131} -MIBEG poate crește în hiperplazia adrenomedulară.

Tratament: la familiile cu malignitate adrenomedulară în antecedente este indicată adrenalectomia bilaterală (cât mai precoce după diagnosticarea statusului de purtător de genă).

3. Hiperparatiroidismul apare la 10-20% dintre pacienții cu MEN 2A. Inițial s-a descris hiperplazia tuturor paratiroidelor sau adenome multiple în asociație cu hipercalcemie, urolitiază și osteită fibrochistică.

Hiperparatiroidismul nu apare la pacienții tiroidectomizați pentru modificări precoce ale celulelor C (deși au fost evidențiate modificări histologice constând în hiperplazie paratiroidiană). Nu se știe dacă acești pacienți vor dezvolta hipercalcemie.

Sindromul MEN 2A are ca marker fenotipic *amiloidoza lichen cutanată*, o leziune cutanată cu aspect lichenoid, pruriginoasă, uni- sau bilaterală, localizată în porțiunea superioară a toracelui posterior; biopsia a relevat depozit de amiloid la interfața derm-epiderm.

Sindromul de neoplazie multiplă tip 2B

Asociază: carcinomul medular tiroidian, feocromocitom și, ca markeri fenotipici, neuroame mucoase, ganglioneuromatoza gastrointestinală și habitus marfanoid.

Termenul de MEN 2B este mai potrivit decât MEN 3, datorită conexiunii cauzale cu porțiunea din cromozomul 10 de care se leagă etiopatogenic și sindromului MEN 2A.

Neoplazia endocrină multiplă de tip mixt

Un număr de sindroame MEN nu poate fi clasificat ca MEN 1 sau MEN 2. Acestea au fost împărțite în 4 mari categorii:

– *overlap syndromes* – implică prezența unuia sau mai multor elemente atât din MEN 1 cât și din MEN 2, de obicei la un singur pacient – majoritatea cazurilor constă în

apariția unei tumori izolate la un pacient cu un sindrom MEN;

– *apariția familială* a unei combinații neobișnuite de neoplazie endocrină care nu poate fi încadrată în MEN 1 sau MEN 2;

– *variante de sindrom MEN 1 sau MEN 2* în care nu există o manifestare predominantă.

Sindroame care nu pot fi încadrate

1. *Overlap syndromes*: la un singur pacient includ:

- carcinoid (atât la cei cu MEN 1, cât și cu MEN 2);
- tumori hipofizare sau adrenomedulare cu sau fără hiperparatiroidism;
- gastrinom la un pacient cu MEN 2;
- polipi adenomatoși de colon în MEN 2B;
- tumori de neurohipofiză în MEN 1;
- prolactinom la pacient cu MEN 2A.

2. *Apariția familială a două sau mai multe neoplazii endocrine*, cum sunt:

- asociație de feocromocitom și tumori ale insulelor pancreatice;
- neurofibromatoză și manifestări de MEN 1 sau MEN 2;
- neurofibromatoză și hiperparatiroidism.

3. *Sindroame MEN 1 sau MEN 2 în care predomină o manifestare particulară*:

S-au descris cazuri de MEN 1 în care prolactinomul sau insulinomul constituie manifestarea predominantă; de asemenea, s-au descris familii în care predomină tumorile pancreatice sau pituitare fără a se cunoaște dacă aceste familii sunt excepții statistice sau reprezintă o variație de expresivitate.

4. *Sindroame dificil de clasificat* – s-a descris într-o singură familie un sindrom caracterizat prin:

– mixoame;

– spoturi pigmentare;
– hiperfuncție endocrină generalizată, ce se transmite autozomal dominant.

POLIENDOCRINOPATII AUTOIMUNE

Sindroamele poliglandulare autoimune sunt asocieri de afecțiuni endocrine cu patologie autoimună, cu manifestare concomitentă sau la intervale de timp apropiate. De multe ori, în cadrul aceleiași patologii imune, pe lângă interesările endocrine pot apărea și afectări ale altor organe sau țesuturi de tipul: vitiligo, alopecie, anemie pernicioasă, miastenie gravis, poliserozită.

Poliendocrinopatiile apar pe fondul unui teren genetic predispus, sunt mai frecvente la femei și se pot asocia cu anumite haplotipuri. Boala este datorată producerii unor autoanticorpi anticorticosuprarenalieni, antitiroidieni, antiparatiroidieni, antigonadali, anticelule insulare pancreatice ș.a., care distrug țesutul funcțional normal, de cele mai multe ori manifestările clinice fiind de tipul insuficienței endocrine.

Aceste sindroame au fost descrise pentru prima dată de Claude și Gougerot, în 1908, ca insuficiență pluriglandulară, pentru ca, în 1926, Schmidt să descrie sindromul de insuficiență corticosuprarenală și tiroidiană.

Poliendocrinopatiile autoimune au fost clasificate ulterior în trei tipuri.

Tipul I, care apare de obicei la vârste tinere, asociază triada boală Addison, hipoparatiroidism și candidoză cutaneo-mucoasă, la care se pot adăuga cu incidență variabilă alte

endocrinopatii, precum și alte afecțiuni: anemie Biermer, vitiligo, alopecie, hepatită cronică. Nu s-a dovedit asocierea tipului I de endocrinopatii autoimune cu anumite haplotipuri.

Tipul II, care apare mai frecvent la adulți, în special la cei cu HLA B8, este definit de prezența bolii Addison, a hipotiroidismului și diabetului zaharat tip I, dar în cadrul său se semnalează frecvent hipogonadismul sau afectări tiroidiene de tipul tiroiditei sau al bolii Graves-Basedow.

Se descrie și un tip III de poliendocrinopatii autoimune, care cuprinde orice altă afecțiune în afară de boala Addison.

Diagnosticul este stabilit pe baza coexistenței a cel puțin două afectări, a căror patologie autoimună este dovedită pe baza unor teste specifice. Investigațiile paraclinice se adresează fiecărei insuficiențe în parte, iar tratamentul vizează substituția hormonală a glandelor insuficiente.

O formă particulară de poliendocrinopatie autoimună este sindromul POEMS, care asociază polinevrită, organomegalie, modificări ale pielii și prezența proteinelor monoclonale la afectarea endocrină, care poate fi hipotiroidism, insuficiență corticosuprarenală, toleranță scăzută la glucoză, hipogonadism cu hirsutism.

OSTEOPOROZA ENDOCRINĂ

Osteoporoza este o boală scheletică, sistemică, caracterizată prin:

- scăderea masei osoase;
- deteriorarea microarhitectonicii țesutului osos;
- creșterea fragilității osoase;
- exagerarea riscului de fractură (Hong Kong – 1995).

Osul este beneficiarul celui mai larg joc informațional și operațional, asigurat în primul rând de echilibrul mixturii hormonale osteoformatoare și de alți factori, precum cei nutriționali, mecanici etc. (fig. 142*).

Trebuie subliniat că osul este un organ sexualizabil și că dinamica osoasă, masa osoasă maximă, descreșterea fiziologică a masei osoase și decăderea osoasă, precum și evoluția devastatoare din ultimile decade, se situează într-un paralelism perfect și sunt direct proporționale cu dinamica încărcării sexuale a individului, element major al determinismului genetic pe care osul îl urmează în toată evoluția sa.

Trebuie menționat că mixtura hormonală ce asigură prelucrarea osului presupune, pe lângă bagajul sexualizant, și alți produși ai glandelor endocrine al căror rol cuantificat este diferit atât ca moment al intervenției, cât și ca durată a efectului lor.

Implicarea hormonală include:

- hormoni sexoizi;
- hormoni calciotropi;

- hormoni de creștere;
- hormoni tiroidieni;
- hormoni glucocorticoizi.

Masa osoasă recunoaște în ontogenia sa trei etape: creșterea, consolidarea și diminuarea.

Creșterea acoperă primele două decenii și jumătate și corespunde dinamicii generale a procesului de creștere și sexualizare.

Consolidarea, caracterizată printr-o masă osoasă maximă – sau capital osos maxim –, prelungește etapa de creștere cu încă un deceniu și corespunde bagajului sexualizant ajuns la apogeul său.

Diminuarea masei osoase urmează firesc stabilității osoase din etapa precedentă, este progresivă într-un ritm variabil și corespunde evoluției inexorabile spre dispariția încărcării hormonale sexuale, la care se adaugă mulți alți factori agresionali. La ambele sexe, curba diminuării osoase este bifazică, pentru ambele tipuri de os. Se estimează că în decursul vieții femeile pierd aproximativ 35% din osul cortical și 50% din osul trabecular, în timp ce bărbații au un bilanț pozitiv cu 25-30% comparativ cu cel al sexului feminin.

Din cele relatate rezultă două concluzii majore:

- osteoporoza este multă vreme asimptomatică, iar diagnosticul este dificil în această perioadă;

- profilaxia efectelor devastatoare survenite pe structurile osteoporotice recunoaște profilaxia unei sexualizări normale și mută centrul de greutate al profilaxiei tulburărilor osoase din etapa decăderii sexoide în etapa prepuberală, puberală sau postpuberală pentru a asigura o masă osoasă maximă la cel mai înalt nivel.

În mod clasic, osteoporozele sunt clasificate în:

- primare sau idiopatice – formele de osteoporoză de involuție;
- secundare, din care mare parte sunt consecința unor endocrinopatii majore sau antrenează tulburări endocrine redutabile.

Această clasificare suferă prin simplismul ei și nu reflectă complexitatea mecanismelor endocrine determinante.

Noi propunem o clasificare fiziopatologică, utilă prin perspectiva înțelegerii patogenice și a demersului logic al terapiei profilactice și curative (C. Dumitrache și colab.).

Clasificarea osteoporozei endocrine:

A) Osteoporoza sexoidoprivă:

a) deficit sexoid singular

- estrogeni;
- progesteron;
- androgeni.

b) deficit sexoid combinat

- estrogeni + progesteron;
- estrogeni + progesteron + testosteron.

B) Osteoporoza prin tulburări ale hormonilor calciotropi:

- a) excesul de parathormon;
- b) deficitul de vitamina D₃;
- c) deficitul de calcitonină.

C) Osteoporoza prin tulburări ale hormonilor de creștere:

a) deficitul de GH la adult;

b) deficitul de insulină;

c) deficitul de IGF₁.

D) Osteoporoza tiroxinică:

- excesul de hormoni tiroidieni.

E) Osteoporoza adrenală:

- excesul de glucocorticoizi.

A – Osteoporoza sexoidoprivă

Procesul de osteoporoză este dependent și interdependent de deficitul sau absența unuia sau a tuturor hormonilor sexoizi, apărut patologic sau fiziologic de-a lungul procesului de ontogeneză.

Încărcarea sexoidă fiziologică este nuanțată în funcție de sex, prelungită pe întreaga viață, dar uniform descrescătoare la sexul masculin, limitată și abandonantă la sexul feminin. Pragmatic spus, osul este prelucrat sexoid la bărbat aproximativ toată viața, pe când la femeie prelucrarea sexoidă acoperă cel mult patru decenii, de la pubertate la menopauză.

Excluderea din economia organismului a bagajului estroprogesteronic influențează grav structura osoasă, fiind principala cauză a osteoporozei femeii la vârsta a doua, proces diminuat sau încetinit, dar niciodată anulat de androgenii suprarenali sau de prezența unor cantități penurice de estrogeni din alte surse decât cele ovariene, precum sinteza lor din androgeni prin aromatizare la femeile obeze sau cu masă musculară abundentă sau prin aport exogen.

Osteoporoza sexoidoprivă ia în discuție absența sau deficitul estrogenilor, progesteronului și androgenilor indiferent de sursă (gonadal, adrenal sau în combinație).

Date fiziopatologice:

a) Rolul estrogenilor asupra osului

Mecanismele de acțiune a estrogenilor sunt:

Directe:

- estrogenii au receptori pe osteoclaste, inhibând direct activitatea resorbtivă a acestora;

Indirecte:

- existența receptorilor estrogenici la nivelul osteoblastului;
- stimularea sintezei și secreției de TGF–puternic inhibitor al resorbției osoase;
- scăderea până la anularea sintezei de citokine resorbtive: interleukina 1– (II 1), interleukina 6 (II 6);
- stimularea secreției de calcitonină, hormon puternic antiresorbtiv.

Deficitul estrogenic induce scăderea masei osoase, predominant trabeculare, prin:

- creșterea frecvenței de activare a unor noi unități de remodelare, prin accelerarea turnover-ului osos;
- suplimentarea excesivă a activității de resorbție osteoclastică;
- diminuarea absorbției intestinale a calciului prin inducerea scăderii concentrației de calcitriol.

b) Rolul progesteronului asupra osului

Progesteronul pare să acționeze:

- direct – prin intermediul unui receptor osteoblastic propriu;
- indirect – prin competiție pe receptorul glucocorticoid, progesteronul se comportă ca un antiglucocorticoid, reducând inhibiția formării osoase și distrucția osoasă produsă de glucocorticoizi.

Intervenția estroprogesterică în combaterea osteoporozei este motivată prin faptul că:

- estrogenii inhibă resorbția osoasă;
- progesteronul stimulează formarea osoasă.

c) Rolul androgenilor asupra osului

Indiferent de sursă, adrenală, gonadică sau exogenă, androgenii participă la menținerea integrității osoase:

Direct:

- au receptori pe osteoblaste, concentrație similară la ambele sexe;
- stimulează major formarea osoasă corticală și modest pe cea trabeculară;
- inhibă resorbția osoasă prin existența receptorilor androgeni în osteoclaste.

Indirect:

- prin creșterea concentrației cu estronă produsă prin conversia androgenilor adrenalini prin aromatizare, proces ce se desfășoară și la nivelul osului.

Androgenii au efect favorabil asupra masei osoase prin:

- creșterea masei și performanței musculare;
- stimularea formării osoase la nivelul suprafeței endocorticale.

Deficitul androgenic produce:

- reducerea osului cortical și trabecular prin resorbție osoasă și diminuarea mineralizării;
- valori plasmatice scăzute ale calcitriolului și absorbție deficitară a calciului;
- reducerea concentrațiilor plasmatice ale estradiolului și ale calcitoninei.

Enumerând deficitele sexuale și circumstanțele conjuncturale ale manifestării lor, observăm:

Deficitul estrogenic singular – nu a fost descris deocamdată în patologia umană feminină, dar experimental avem următoarele argumente:

- la șoarecele femelă, căruia i s-a distrus gena receptorului estrogen, dezvoltă osteopenie, același efect având și la șoarecele mascul cu aceeași anomalie;
- masculul uman adult cu rezistență la estrogeni, prin mutații ale genei receptorului estrogen, prezintă osteoporoză.

Minusul progesteronic, frecvent întâlnit în insuficiența luteinică cu cicluri anovulatorii și major în premenopauză.

Carența androgenică pură caracterizează hipoorhitismul pre- și postpuberal, hipoorhitismul de vârstă cu declin androgenic și distrucție globală adrenală.

Absența combinației sexoide – estroprogesteronice – delimitează insuficiența ovariană pre- și postpubertară, primară sau secundară, hiperprolactinemiile și menopauza propriu-zisă.

d) Deprivarea sexoidă completă – estrogeni + progesteron + androgeni în proporții variabile – caracterizează insuficiența hipotalamo-hipofizară pluritropă, hiperprolactinemia, vârsta înaintată.

Climacteriul feminin reprezintă deficitul estroprogesteronic fiziologic, fenomen ce marchează trecerea de la o balanță hormonală ovariană cvasinormală la un deficit progresiv estroprogesteronic, până la anularea totală a surselor hormonale.

Fenomenul recunoaște două etape distincte:

- premenopauza – etapă tranzitorie, caracteristică sfârșitului celei de a 5-a decade de viață, moment în care bagajul estroprogesteronic, înainte de a dispărea din economia organismului, devine aritmic și disociat – hiperestrogenie relativă cu insuficiență luteinică absolută;

- menopauza – etapă definitivă în care funcția ovariană se suspendă complet, deficitul estroprogesteronic fiind profund și implacabil.

Rolul menopauzei în determinarea și diminuarea masei osoase este covârșitor la femeile ce parcurg acest tronson de viață, numărul de ani ce succedă menopauza fiind un indicator mai loial al masei osoase decât vârsta cronologică.

Aceleași fenomene se derulează și sunt suportul tulburărilor osoase în oricare alte situații ce induc insuficiența totală ovariană, și poate chiar la un nivel mai dramatic motivat de bruschetea și intensitatea minusului estroprogesteronic.

B – Osteoporoza prin tulburări ale secreției hormonilor calciotropi

a) Excesul de PTH

Excesul de parathormon produce hipercalcemie prin următoarele mecanisme:

- stimularea resorbției osoase;
- conservarea renală a calciului;
- activarea sintezei renale a 1,25 (OH)₂D₃, forma biologic activă a vitaminei D₃, care induce accentuarea absorbției intestinale a calciului.

Pentru clinică vezi capitolul *Osteoza fibrochistică* – hiperparatiroidismul primar.

Efectele PTH-ului asupra osului:

- excesul cronic de PTH exogen sau endogen produce o creștere atât a numărului, cât mai ales a activității osteoclastelor, eliberarea calciului din os fiind însoțită de eliberarea fosfaților și a unor componente ale matricei, cum este colagenul;

- s-a demonstrat că sub acțiunea PTH, osteoblastele secretă factori ce stimulează osteoclastele în procesul de resorbție osoasă. Interdependența și interacțiunea funcțională dintre osteoblaste și osteoclaste dau suportul explicativ al creșterii activității ambelor populații celulare și, totodată, a turnover-ului osos.

PTH-ul biologic activ crește cu vârsta, independent de reducerea funcției renale. Acest hiperparatiroidism secundar motivează major osteoporoza de involuție, producând creșterea turnover-ului osos, care, cuplat cu deficitul de vârstă al osteoblastelor și cu malabsorbția intestinală a calciului, induce diminuarea masei osoase.

b) Deficitul de calcitonină

Calcitonina (CT) este un hormon implicat în protecția scheletului în perioadele de stres calcic: sarcină, lactație și aproape sigur în osteoporoza de vârstă.

Asupra osului, calcitonina își manifestă următoarele efecte:

- osteoclastele posedă un bagaj semnificativ de receptori (cca 1 milion pentru o celulă) pentru calcitonină, iar administrarea ei induce două tipuri de reacții: efect acut – de inhibiție a activității resorbtive prin dispariția membranei de resorbție și îndepărtarea osteoclastelor de suprafețele de resorbție; efect cronic – de reducere progresivă a numărului de osteoclaste;
- se sugerează prezența receptorilor de calcitonină pe osteoblaste, deci un rol al său asupra formării osoase;
- efecte analgezice semnificative.

c) Deficitul de vitamina D₃

Calcitriolul are efecte profunde asupra homeostaziei fosfocalcice, deci și asupra osului:

- stimulează absorbția intestinală a calciului și fosfaților;
- stimulează mineralizarea osteoidului;
- stimulează indirect resorbția osoasă osteoclastică prin inducerea diferențierii precursorilor osteoclastici, osteoclastele mature neposedând receptori pentru calcitriol;
- stimulează formarea osoasă, osteoblastul posedând receptori pentru calcitriol.

De semnalat:

- concentrația serică de 25-OH-D scade cu vârsta;
- activitatea hidroxilazei renale scade după 65 ani, deci diminuează formarea calcitriolului;
- apariția și accentuarea cu vârsta a rezistenței intestinale la acțiunea calcitriolului.

Toate aceste elemente motivează patogen malabsorbția calciului și reprezintă unul dintre mecanismele apariției osteoporozei la vârstnici.

Deficitul absolut sau relativ al vitaminei D înseamnă:

- malabsorbția calciului;
- defecte de mineralizare;
- exacerbară hiperparatiroidismului secundar cu vârsta.

C – Osteoporoza prin deficitul hormonilor de creștere

a) Deficitul de GH și/sau IGF I la adult

Hormonul de creștere are un efect evident anabolic asupra osului în perioada de creștere. Asupra conservării masei osoase la adult semnalăm:

- GH are receptori pe osteoblast și stimulează diferențierea precursorilor osteoblastici în osteoblaste mature;
- efectele benefice ale GH sunt mediate de IGF I, a cărui concentrație crește după administrarea de GH atât în ser cât și la nivelul osului;
- IGF I are o acțiune anabolică, de stimulare a formării osoase, prin efect mitogen pe osteoblaste, dar și prin stimularea funcției diferențiale a acestora (ex. colagenul);
- nivelurile de IGF I din osul trabecular sunt, de asemenea, stimulate de PTH și estrogeni;
- GH reglează atât producerea de IGF I, cât și a proteinei de transport IGFBP-3. Se consideră că IGFBP-3 reflectă secreția endogenă de GH și are un efect de stimulare a acțiunii IGF I.

Concentrațiile circulante de GH și IGF I scăzând cu vârsta, par a avea un rol în patogeneza osteoporozei de vârstă.

b) Deficitul de insulină

Insulina reprezintă unul dintre cei mai importanți hormoni în modularea creșterii osoase normale, prin efecte stimulatorii directe asupra țesutului osos și indirect prin efecte mediate de IGF I, a cărui sinteză hepatică o stimulează.

Insulina stimulează:

- sinteza și mineralizarea matricei osoase prin acțiunea pe osteoblaste;
- creșterea producției de IGF I ce induce proliferarea și stimularea osteoblastelor.

Deficitul insulinic motivează:

- pierderea osoasă prin reducerea formării osoase;
- pierderea suplimentară de calciu prin urină, datorită glicozuriei;

- creșterea resorbției osoase (mecanism neprecizat).

D – Osteoporoza tiroxino-dependentă

Excesul endogen sau exogen al hormonilor tiroidieni induce alterări notabile asupra metabolismului mineral și în special asupra osului, determinând diminuarea masei osoase prin:

- turnover osos crescut;
- balanță calcică negativă;
- alterarea componentei proteice.

Hormonii tiroidieni stimulează:

- resorbția osoasă prin mecanisme dependente și independente de prostaglandine;
- activitatea osteoblastică, dar nu au efect asupra sintezei colagenului;
- producerea de fosfatază alcalină, osteocalcină și IGF I.

Datele sugerează că efectul hormonilor tiroidieni asupra formării osoase este mediat de factori de creștere locali, fapt susținut de evidențierea receptorilor nucleari de T_4 în celulele liniei osteoblastice.

E – Osteoporoza corticodependentă

Excesul cortizolic se manifestă asupra:

- Microhistomorfometriei țesutului osos, studiile histologice indicând o balanță negativă între formarea și resorbția osoasă manifestată prin:

- grosimea osteoidă scăzută;
- suprafețele de formare diminuate;
- încărcarea minerală deficitară;
- aria pachetelor trabeculare micșorată.

- Vitaminei D și acțiunilor sale:

- scăderea sensibilității celulelor intestinale la efectele $1,25 (OH)_2D_3$;

- malabsorbția calciului intestinal în favoarea sodiului și glucozei, prin inhibarea transportului ionilor de calciu;
- interferarea receptorilor intestinali ai $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$;
- creșterea formării și activării osteoclastelor.
- Parathormonului:
 - inducerea unui hiperparatiroidism secundar prin scăderea calciului datorat absorbției reduse intestinale și/ sau prin hiperglicemia indusă;
 - efect direct de stimulare a eliberării de PTH;
 - creșterea sensibilității osteoclastelor la PTH, manifestată prin creșterea numărului de osteoclaste, ce induc accelerarea resorbției osoase.
- Asupra altor hormoni și citokine implicați în resorbția osoasă:
 - scăderea secreției de calcitonină – cea care inhibă formarea și activitatea osteoclastelor;
 - diminuarea sau anihilarea secreției de anabolizanți proteici;
 - eliberarea de citokine locale care mediază resorbția osoasă, factorul de activare a osteoclastelor (OAF), interleukine, PTH-like (PTHrp), creșterea concentrației de PGE_2 , creșterea UIP
 - cu efect osteolitic etc.

Efectele excesului cortizolic diminuează formarea masei osoase ca o consecință a:

- inhibării sintezei proteinei produse de osteoblaste, osteocalcina;
- efect direct inhibitor asupra osteoblastelor cu diminuarea formării masei osoase și indirect prin scăderea secreției de hormoni gonadici.

Diagnosticul clinic

Diminuarea masei osoase se produce printr-o evoluție asimptomatică desfășurată pe un interval de timp îndelungat, motiv ce i-a consacrat numele de „epidemie silențioasă”.

După un număr de ani, pierderea progresivă de masă osoasă creează riscul de fractură spontană sau la minime traumatisme.

Osul osteoporotic se va rupe cu o ușurință mult crescută în comparație cu cel normal; cele mai frecvente fracturi induse de osteoporoză și provocate „de te miri ce” sunt cele ale: radiusului distal, vertebrelor și colului femural.

a) Fractura radiusului (fractura Colles) apare după căderea cu mâna întinsă. Este dureroasă, necesită una sau mai multe reduceri și 4-6 săptămâni de imobilizare prin mijloace rigide. Cu greu își recapătă funcționalitatea prin fizioterapie, rămânând adesea cu deformarea radiusului, durere și redoare.

b) Fracturile vertebrale sunt aproape patognomonice pentru sindromul osteoporotic, prezența lor fiind inclusă de unii autori în definiția osteoporozei.

Fracturile vertebrale sunt clasificate în: centrale, marginale și totale, cele marginale fiind mai frecvent situate anterior (fig. 143). Fracturile vertebrale apar spontan sau sunt rezultanta unor prestații cvasinormale, precum efortul de tuse, întoarcerile bruște în timpul somnului sau a unor traumatisme sau gesturi minore: ridicarea unor greutăți, mișcări bruște, etc. și au următoarele caractere:

- la bărbați, intensitatea traumatismelor provocatoare de fracturi este mai mare;
- frecvența fracturilor vertebrale este direct proporțională cu vârsta;
- fracturile unice sunt duble față de cele multiple;

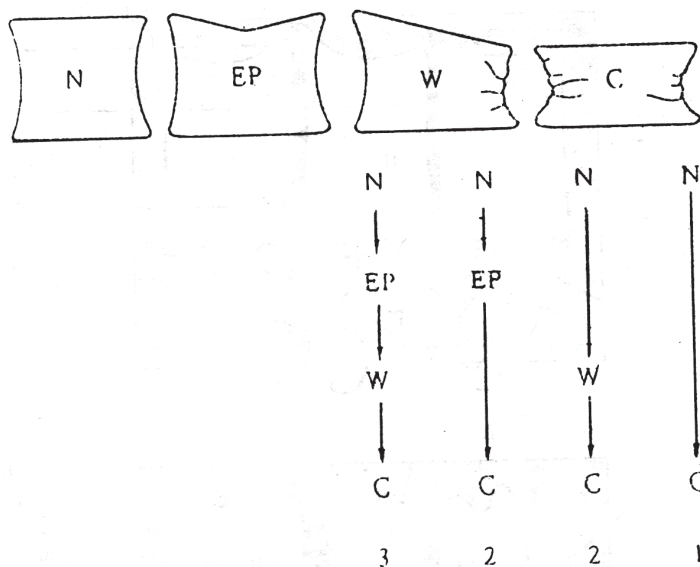


Fig. 143. Evoluția deformărilor corpului vertebral: N – normal; EP – colaps al platoului vertebral (fractură centrală); W – fractură marginală; C – fractură totală.

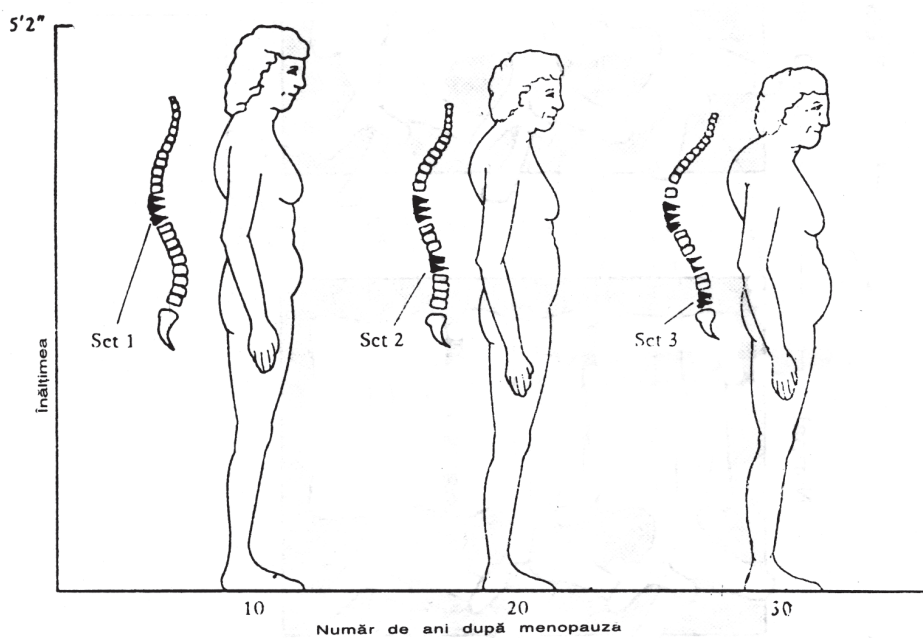


Fig. 144. Localizarea fracturilor vertebrale.

DIFERENȚA ÎNȚRE OSTEOPOROZĂ ȘI ARTROZĂ

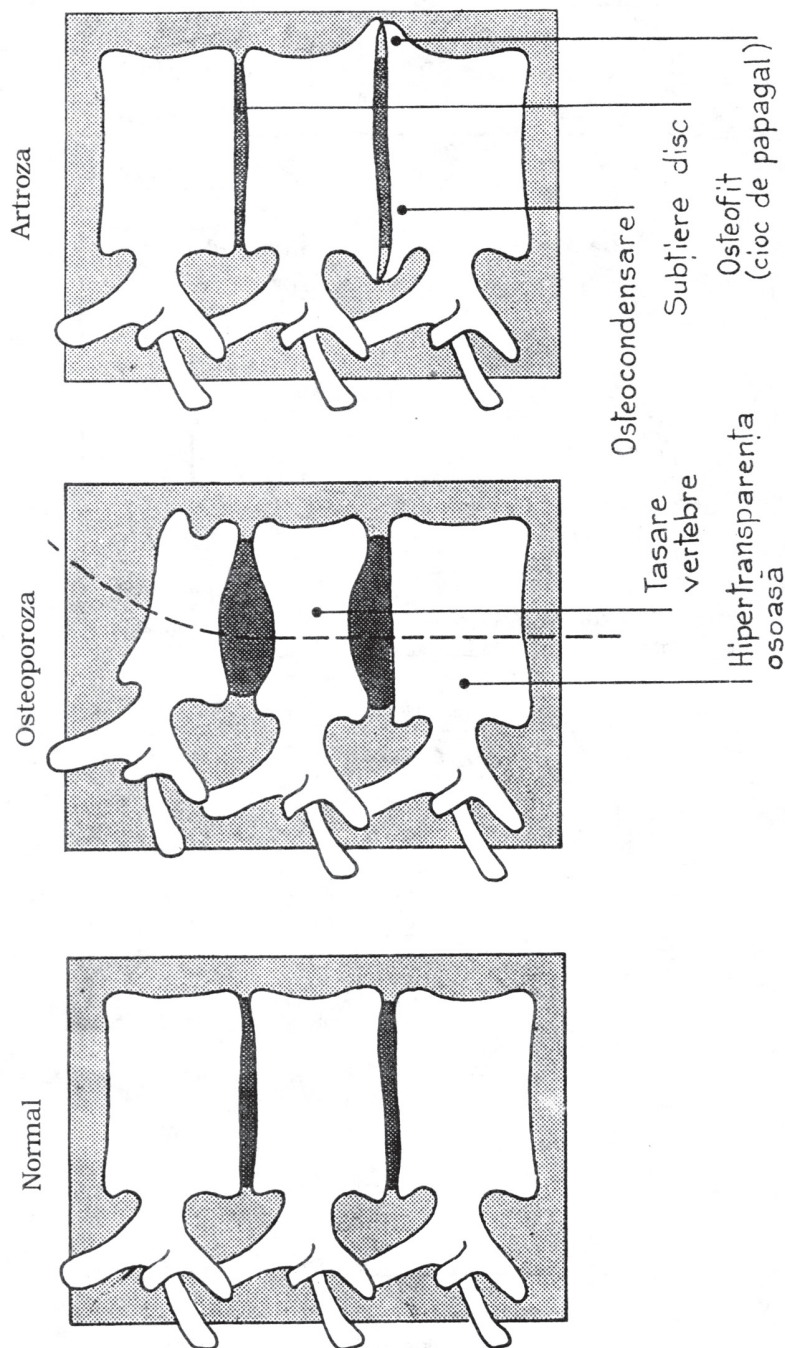


Fig. 145. Index corp vertebral (Sa/Sb).

– regiunea toraco-lombară, și în special segmentul T7 - 8, este majoritar afectată (fig. 144).

Din punct de vedere radiografic, fractura vertebrală completă sau marginală duce la reducerea înălțimii vertebrei cu mai mult de 15% (fig. 145).

Durerea din fractura vertebrală acută este resimțită profund și difuz la nivelul coloanei, este agravată de mișcare și ameliorată în repaus. Bolnavul reclamă disconfort în poziție șezândă sau ortostatism, coloana este sensibilă la palpare și percuție și ades devine evidentă contractura musculaturii paravertebrale.

Compresiunea radiculară produce dureri uni- sau bilaterale, care iradiază anterior de-a lungul coastelor sau al rădăcinii nervoase afectate.

Consecințele fracturilor vertebrale pe termen lung includ: cifoză, durere permanentă sâcâitoare, scădere uneori marcată în înălțime (prin fracturi și tasări) (fig. 146, 147).

Pe măsura deprecierii staturale se produce o scădere a mărimii cavității toracice și abdominale, cu consecințe imediate și agravate progresiv în timp.

Osteoporoza determină cifoză toracică și lordoză lombară, cu reducerea toleranței la efort, datorită durerii, insuficienței respiratorii restrictive, modificărilor de postură și centrului de greutate (fig. 145, 146).

De asemenea, pacienta prezintă un abdomen protruzionat, cu pliuri cutanate orizontale deasupra aperturii pelvine, meteorism, scădere ponderală.

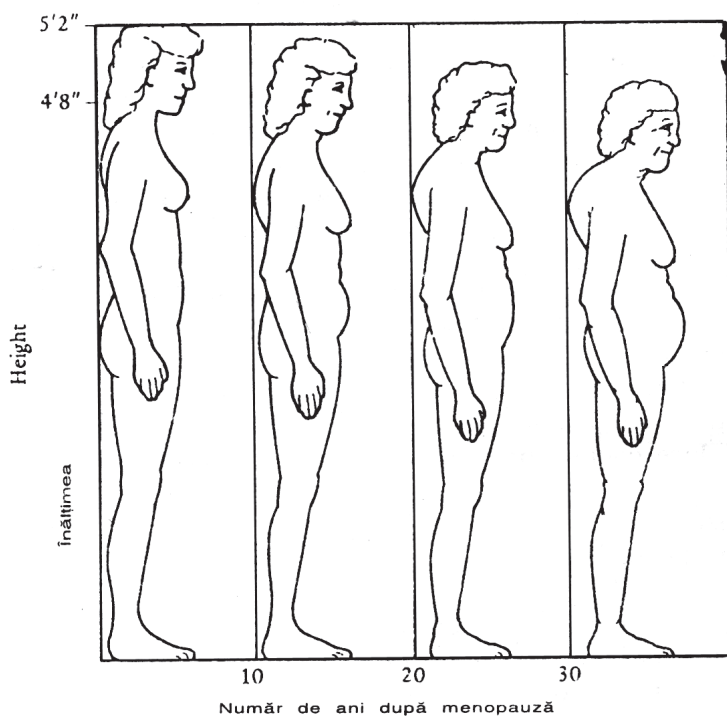


Fig. 146. Vârsta înaintată se asociază cu: scăderea în înălțime, cifoza coloanei, abdomen protruzionat.

Fracturile vertebrale generează un sindrom dureros cronic la nivelul coloanei, consecință a modificărilor structurale produse, durere ameliorată doar în clinostatism. Apar tulburări de somn care, alături de durere, conduc la apariția fibromialgiei.

Modificările staturale și poziționale, modificările unor componente scheletice, toate cu un grad ridicat de disgrațiozitate, la care se adaugă sindromul dureros permanent, progresiv și generalizat, au consecințe nefaste asupra personalității, bolnavii devenind depresivi, pesimiști, irascibili, cu tendințe de izolare. Cu timpul, scade posibilitatea propriei îngrijiri, devenind dependenți de familie sau de cantități masive de analgezice.

Durerea, ca atare, apare în cadrul osteoporozei, indicând reducerea mobilității și accentuarea resorbției osoase, care la rândul ei agravează osteoporoza. Acest cerc vicios nu poate fi întrerupt decât terapeutic.

c) Fractura colului femural – este cea mai severă fractură osteoporotică. Este majoritar consecința căderii în poziția ortostatică, dar poate apărea și spontan. Este foarte dureroasă, necesită spitalizare, implică complicații cardiopulmonare, fapt ce duce la o morbiditate și mortalitate semnificativă.

Diagnostic paraclinic

Evaluarea homeostaziei osoase recunoaște următoarele niveluri:

I – remodelarea osoasă prin analiză histomorfometrică;

II – markeri biochimici ai turnover-ului osos;

III – determinarea masei și densității osoase;

IV – dozările hormonilor ce participă la echilibrul structural osos.

I – Remodelarea osoasă și analiza histomorfometrică

Remodelarea reprezintă un proces osos fundamental, un ciclu continuu de distrucție și reînnoire, ciclu realizat de unități de remodelare osoasă.

Histomorfometria – practică pe fragmente de os obținute din biopsie din creasta iliacă – permite o apreciere cantitativă a procesului de remodelare osoasă prin măsurarea și numărarea sistematică a constituenților tisulari.

Se utilizează o serie de indicatori primari care se referă la:

- volumul osos;
- suprafețele de eroziune și formare osoase;
- numărul osteoclastelor și osteoblastelor.

Aceste măsurători primare sunt suportul altor indicatori:

- durata perioadelor de resorbție și formare osoasă;
- rata acestor procese;
- frecvența de activare;
- latența mineralizării.

II – Markerii biochimici ai turnover-ului osos

Ratele formării și rezorbției osoase pot fi apreciate prin:

- măsurarea activității enzimatică a celulelor participante;
- determinarea concentrației unor componente ale matricei osoase eliberate în circulație.

Markerii formării osoase includ:

- a) fosfataza alcalină serică;
- b) propeptidul colagenului – index al formării osoase;

c) osteocalcina – marker sensibil și specific al activității osteoblastice.

Markerii resorbției osoase includ:

- a) calciuria;
- b) hidroxiprolina urinară;
- c) piridinolina (Pyr);
- d) deoxipiridinolina (D-Pyr).

Legătura strânsă dintre excreția urinară a acestor markeri și rata resorbției osoase a fost confirmată.

Deși markerii osoși biochimici ai resorbției osoase au un rol limitat în identificarea pacienților cu osteoporoză, au însă un potențial indiscutabil în evaluarea bolnavilor cu masă osoasă scăzută, ca și a celor cu risc crescut de pierdere osoasă.

III – Măsurarea masei și densității osoase

În scopul măsurării masei osoase a fost elaborată o serie de tehnici neinvazive, care, în mare, recunosc ca finalitate demonstrarea relației directe între rezistența osului și densitatea minerală osoasă.

a) Metode radiologice:

Radiografiile convenționale oferă posibilitatea unor măsurători care reflectă în direct masa osoasă – radiogramometria scheletică – la nivelul metacarpienelor, vertebrelor și femurul proximal – metode empirice și cu un grad mare de neconcordanță.

b) Măsurarea directă a masei și densității osoase:

1. Metode de absorbție fonică – utilizează un fascicul de fotoni de energie joasă, iar măsurarea se bazează pe relația liniară dintre masa osoasă și atenuarea radiației fasciculului de fotoni.

Absorbțimetria monofonică (SPA) – măsurarea transmisiei unui fascicul fonic prin os și țesuturile moi, atenuarea fasciculului

în os fiind exponențială, masa osoasă poate fi determinată cu ajutorul computerului.

Absorbțimetria bifonică (DPA) permite măsurarea masei osoase la nivelul coloanei vertebrale și al colului femural.

2. Absorbția duală cu raze X (DEXA) – cea mai evoluată tehnică ce permite următoarele tipuri de măsurători:

- coloana vertebrală în incidența anteroposterioară – explorare rapidă cu precizie, sensibilitate ridicată și doză mică de iradiere;
- coloana vertebrală în incidență laterală – utilă la cei cu osteofite;
- femur – la nivelul colului femural și triunghiului lui Ward;
- antebrațul;
- scheletul integral;
- compoziția țesuturilor moi.

3. Tomografia computerizată cantitativă (QCT) – tehnică ce permite măsurarea conținutului mineral la coloana vertebrală, cu posibilitatea separării spațiale a osului cortical de cel trabecular.

4. Densitometrie cu ultrasunete – cea mai utilizată este metoda atenuării benzii ultrasonice în calcaneu.

IV. Dozările hormonale

Nu insistăm asupra acestor dozări (vezi patologia glandelor respective), dar menționăm necesitatea acestui bilanț pentru stabilirea tipului de osteoporoză endocrină, dar mai ales pentru stabilirea schemei terapeutice preventive sau curative.

Pe baza acestor măsurători s-au stabilit standardele pe decade de vârstă care etalonează normalul sau deficitul de masă osoasă astfel:

Normal – valoarea densității minerale osoase sau a conținutului mineral osos nu

depășește o deviație standard sub valoarea medie a adultului.

Osteopenie – masă osoasă scăzută – cu valori între 1 DS și 2,5 DS sub standardul adultului tânăr. La acești pacienți tratamentul profilactic este cel mai eficient.

Osteoporoză – valorile sunt mai mari de 2,5 DS.

Osteoporoza severă – depășește valorile de 2,5 DS și prezintă una sau mai multe fracturi osteoporotice.

Tratament

I. Obiective

Strategia terapeutică a oricărei forme de osteoporoză se reduce în final la două obiective majore:

- creșterea sau cel puțin stabilizarea masei osoase;
- reducerea incidenței fracturilor suferite prin reducerea masei osoase.

Cel de-al doilea criteriu este esențial pentru a demonstra eficacitatea și folosirea oricărui agent terapeutic.

II. Principii

Osteoporoza, în evoluția sa, este multă vreme asimptomatică, ceea ce face ca specialistul, prin cunoașterea formelor etiopatogenice ale osteoporozei, să instrumenteze terapia profilactică – terapie mult mai eficientă prin combaterea factorilor care induc distrucția osoasă. Profilaxia se realizează prin:

- creșterea capitalului osos maxim;
- diminuarea ratei de scădere a masei osoase cu vârsta.

Atingerea capitalului osos maxim are un determinism genetic precis, osul fiind un organ sexualizabil, deci prelucrat perpetuu în cadrul procesului de sexualizare, în special în etapa hormonală. Osul urmărește fidel curba

bagajului sexoid – feminin sau masculin – în toată evoluția sa ontogenetică.

Deci, o sexualizare normală, la timp, de durată asigură o masă osoasă la nivel maxim și totodată o pantă regresivă lentă, direct proporțională cu concentrația sexoidă a individului.

Acestui element primordial trebuie să-i asociem o dietă adecvată, exerciții fizice, prezența fiziologică a bagajului sexoid, cu evitarea oricăror carențe.

Alt tip de terapie utilizată este cea curativă – metodă ce se adresează osteoporozei constituite, în care mijloacele terapeutice urmăresc oprirea degringoladei osoase și combaterea consecințelor lor devastatoare.

Deci, individualizarea terapeutică necesită:

- încadrarea în formele etiopatogenice;
- individualizarea patogenică a tratamentului;
- combaterea bolii endocrine care a generat osteoporoza printr-un tratament specific, particular;
- tratamentul antiresorbtiv, de stimulare a formării osoase, general valabil, neîncorsetat de formă;
- medicamente care stimulează formarea osoasă.

Criteriile de supraveghere și evaluare terapeutică sunt dinamice și se adresează:

- măsurării periodice a densității osoase;
- curbei incidenței fracturilor;
- evoluției markerilor biochimici ai turnover-ului osos – ai formării și, respectiv, resorbției osoase.

A. Terapia osteoporozei sexoidoprive

În toate formele de insuficiență ovariană – primară sau secundară – tratamentul logic este cel substitutiv – estroprogesteronic –

indiferent dacă debutul carenței ovariene este prepubertar sau în perioada reproductivă.

O pubertate întârziată neprotejată hormonal conduce în timp la nerealizarea unui capital maxim osos corespunzător etapei de viață, element ce reprezintă un factor de risc sigur pentru diverse forme de osteoporoză.

Risc asemănător îl constituie intervalele prelungite de amenoree la femeile adulte. Este demonstrat și bine argumentat că densitatea osoasă deficitară depinde mai ales de numărul de ani de carență estrogenică decât de vârsta cronologică. Fiziologic, în derularea regresivă a procesului de sexualizare, menopauza, și mai ales postmenopauza, ilustrează fidel acest principiu.

În mod similar, în insuficiența orhitică, combaterea exogenă a sexoidopeniei se impune atât cantitativ, cât și ca durată.

În formele secundare de hipogonadism tratamentul substitutiv primar este precedat, combinat sau succedat de terapia leziunilor hipotalamo-hipofizare.

Opțiuni terapeutice în osteoporoza de postmenopauză

După menopauză se produce o accelerare a pierderii de masă osoasă, inițial asimptomatică, dar care devine manifestă și evidentă după 5-10 ani, pierderea osoasă afectând de 2-3 ori mai mult osul trabecular față de cel cortical. Se apreciază că femeia pierde 15-20% din masa trabeculară în prima decadă după menopauză.

I. Terapia estrogenică în această perioadă se impune logic și are motivație multiplă, cu efecte interdependente, beneficiul final fiind o viață activă prelungită.

Consecințele estroterapiei postmenopauză sunt:

- corectarea manifestărilor vasomotorii
- dispariția „valurilor de căldură”, a crizelor de transpirație etc.;
- amendarea tulburărilor trofice din sfera urogenitală – a tulburărilor urinare cu: micțiuni imperioase și frecvente, disuria, incontinența urinară de efort, precum și menținerea unei bune trofici cități vaginale;
- ameliorarea calității vieții sexuale;
- menținerea unei protecții cardiovasculare – protecție asigurată printr-un dublu mecanism, ameliorarea profilului lipidic și efect direct antiateromatos la nivelul peretelui vascular însoțit și de un efect vasodilatator;
- prevenirea și combaterea deperdiției osoase.

Administrați imediat după menopauză, estrogenii împiedică reducerea masei osoase și scad incidența fracturilor cu aproape 50%.

De asemenea, la femeile cu osteoporoză simptomatică, protezarea estrogenică crește masa osoasă vertebrală cu peste 5% și reduce rata fracturilor vertebrale cu 50%.

Se impune o serie de întrebări:

Care este debutul și durata optimă a terapiei estrogenice?

Ce protecție asigură împotriva fracturilor osteoporotice ale vârstei avansate?

Un studiu recent remarcă efectul benefic al terapiei estrogenice introduse odată cu instalarea menopauzei și derulată pe o perioadă de cel puțin șapte ani asupra scăderii riscului de fracturi ulterioare.

Calea de administrare a terapiei de substituție estrogenică (TSE) în scopul combaterii osteoporozei nu este importantă dacă se asigură concentrații serice adecvate ale estradiolului.

Dozele terapeutice orale ce dau pragul maxim de eficiență se situează la 1-2 mg/zi de 17 betaestradiol sau 0,625 mg/zi estrogeni conjugați.

Administrarea transdermică la o doză de 0,05 mg estradiol produce concentrații serice ale estradiolului și estronei corespunzătoare mijlocului fazei foliculare.

Calea orală de administrare prin pasajul hepatic induce o serie de modificări ale sintezelor hepatice constând în:

- alterarea lipoproteinelor;
- creșterea HDL cu scăderea LDL;
- ascensiunea TG și VLDL;
- diminuarea raportului HDL/LDL + VLDL; elemente ce cresc riscul de ateroscleroză;
- modificarea factorilor de coagulare;
- scăderea antitrombinei III – anticoagulant fiziologic;
- creșterea fibrinogenului; modificări ce măresc riscul apariției de tromboze;
- accelerarea sintezei de angiotensinogen cu creșterea riscului de HTA;
- inducerea hiperinsulinismului ce accentuează riscul de ateroscleroză;
- un profil farmacokinetic dominant de estronă.

Toate aceste argumente subliniază, în concluzie, creșterea riscului cardiovascular, prin folosirea căii de administrare orală.

În contrast, administrarea percutană, evitând pasajul hepatic, evită și modificările sintezelor la acest nivel și determină un profil farmacokinetic benefic în care predomină estradiolul. Astfel diminuează riscul cardiovascular.

Terapia substitutivă estrogenică poate fi utilizată solitar, dar cel mai adesea în asocieri cu progestative, fapt motivat prin:

- administrarea estrogenilor crește incidența cancerului de endometru, risc diminuat sau chiar eliminat prin asocierea unui progestativ care, prin scăderea numărului de receptori estrogenici, scade major mitozele;
- sunt date care argumentează că ele însele au efect pozitiv pe masa osoasă;
- celor două motivații li se adaugă efectul antiandrogen, antialdosteronic, anxiolitic, tocolitic etc.;

În general, se utilizează două scheme terapeutice:

- administrarea ciclică combinată – estrogeni + progesteron – conform schemelor 21/7 sau 25/10, administrare ce produce ciclic menstruație;
- administrarea continuă combinată – estrogeni + progestativ (în doză înjumătățită) – care produce atrofia endometrială și nu este urmată deci de menstruație.

La femeile hysterectomizate asocierea progesteronului nu este obligatorie. Tratatamentul este urmat obligatoriu de un bilanț ciclic constând în:

- examen clinic general, mamar și ginecologic;
- frotiu cervico-vaginal;
- examen mamografic inițial la 1 an, apoi din doi în doi ani.

Dezavantajele TSE

În ciuda eficacității bine documentate a acestui tip de terapie, numai un procent redus al femeilor aflate la menopauză utilizează estrogeni, din cel puțin trei motive:

- anxietatea legată de cancerul de sân și endometru;
- subestimarea riscului cardiovascular;
- inconvenienta sângerării ciclice.

a. Cancerul de endometru

Estrogenoterapia izolată – fără adădire de progestativ – stimulează excesiv dezvoltarea endometriului, inducând posibilitatea hiperplaziei. În același timp este cunoscută filiația între hiperplazia de endometru și cancer. Ea este dată de impregnarea estrogenică permanentă, necontrabalansată de aportul ciclic de progesteron.

Asocierea timp de 10-14 zile a progestonului aproape că anulează acest risc.

b. Cancerul de sân – aspect controversat cu studii epidemiologice discordante

Sintetizând numeroase studii, se poate spune că există o cotă de risc minoră la femeile care au utilizat estrogeni o perioadă îndelungată, dar în special la cele cu antecedente familiale – (mamă, surori etc.).

c. Cancerul ovarian

Se semnalează riscul relativ de a face cancer ovarian la femeile care au utilizat estrogeni timp de 6-10 ani.

d. Cancerul de col uterin

Există unanimitate în a exclude riscul cancerului de col după TSE, iar frotiurile anterior anormale nu sunt o contraindicație pentru tratament.

În indicațiile și controlul periodic al TSE este necesară o atenție sporită la femeile cu HTA, tulburări venoase – tromboembolism în antecedente, litiază biliară, endometrioză, fibromatoză.

Putem concluziona că TSE se poate recomanda oricărei femei după menopauză, atât pentru efectele pe termen scurt ale deficitului estrogenic, dar mai ales pentru prevenirea pe termen lung a osteoporozei și bolilor cardiovasculare (bineînțeles, repetăm contraindicațiile menționate: cancerul endometrial, mamar și antecedentele lor).

II. Calcitonina – (CT) – este un hormon polipeptidic care inhibă activitatea osteoclastelor și are proprietăți analgezice majore.

Doza este diferită, în funcție de calea de administrare: 100-200 UI/zi în administrare nazală și pe jumătate în administrare subcutană sau intramusculară.

Tratamentul cronic cu CT este în mod special eficient pe vertebre, unde induce un câștig net de masă osoasă.

Terapia este de lungă durată – 3-5 ani – cu un raport optim al perioadelor de tratament și fără tratament de 2:3.

Are efecte analgezice semnificative, reducând durerea de repaus și mișcare, permițând o reducere masivă a necesarului de analgezice de altă natură.

III. Calciul – suplimentarea zilnică cu 1,2-1,5 g pe zi de calciu, pe o perioadă de 1,5-2 ani, scade riscul de fractură de col femural și reduce sever secreția de PTH, normalizând concentrațiile serice de 25-OH-D.

Recomandările conferinței pentru osteoporoză (Hong-Kong – 1993) privind aportul de calciu sunt următoarele:

- adult – 1000 mg/zi;
- adolescenți – 1200 mg/zi;
- postmenopauză – 1500 mg/zi.

Suplimentarea cu calciu este un adjuvant obligatoriu al tuturor intervențiilor terapeutice în osteoporoză.

IV. Bifosfonați – analogi sintetici ai pirofosfatului – sunt inhibitori puternici ai resorbției osoase.

Bifosfonații sunt eficienți în formele de osteoporoză caracterizate prin pierdere osoasă excesivă. Administrarea de lungă durată a bifosfonaților ridică două probleme majore:

- posibile efecte cumulative ale bifosfonaților asupra metabolismului osos

datorită timpului de înjumătățire foarte lung.

- în cazul etidronatului, doza care inhibă resorbția osoasă are efecte adverse asupra mineralizării osteoidului.

Alendronatul are un efect mai mare și mai rapid decât etidronatul, bifosfonații din generațiile noi – pamidronat, tiludronat, risedronat, alendronat – inhibă resorbția osoasă la doze mult mai mici decât cele care scad mineralizarea, deci, spre deosebire de etidronat, pot fi administrați continuu și în doze mari.

V. Vitamina D și metabolismii săi activi
utilizarea vitaminei D în tratamentul osteoporozei se bazează pe deficitul frecvent întâlnit la vârstnici, imobilizați etc.

Scăderea calcitriolului determină scăderea absorbției intestinale a calciului, ceea ce conduce la defecte de mineralizare de diferite grade, până la osteomalacie manifestă.

Profilaxia și tratamentul deficitului vitaminei D sunt ușor realizabile cu doze mici de D₃ – 400-800 UI/zi. Această suplimentare este fiziologică, este practic fără risc și nu necesită control biochimic.

Se pare că metabolismii activi ai vitaminei D₃ stimulează osteoblastele și formarea osoasă. Asocierea derivaților D₃ cu alți agenți terapeutici produce efecte benefice mai semnificative. S-a observat sinergismul cu estrogenii, cu florurile etc.

IV Parathormonul – o serie de studii experimentale, care au investigat efectul anabolic al diferitelor doze de PTH, au dus la unele concluzii interesante:

- administrarea intermitentă a PTH-1-34 activează formarea osoasă independent de resorbția osteoclastică;
- tratamentul combinat cu un agent antiresorbtiv – calcitonină, bifosfonați
- nu inhibă răspunsul anabolic;

- efectele anabolice ale PTH nu depind de prezența continuă a peptidului în plasmă;
- la întreruperea tratamentului cu PTH diminuarea formării osoase este lentă;
- viteza procesului anabolizant este dependentă de doza și frecvența administrării.

Concluzii:

- administrarea intermitentă, în doze mici, a PTH-ului stimulează formarea osoasă, posibil prin intermediul IGF I sau TGF;
- combinația PTH + estrogeni reprezintă o opțiune pentru tratamentul osteoporozei vertebrale.

VII. Hormonul de creștere – în ultimii 10 ani a crescut interesul pentru utilizarea GH în tratamentul osteoporozei, datorită observării scăderii concentrațiilor circulante ale GH și IGF I odată cu vârsta.

Medicația este în studiu, dar fără rezultate spectaculoase, ci chiar modeste, la care se adaugă costul ridicat, ceea ce face problematică utilizarea terapeutică a GH.

VIII. Sărurile de fluor – s-a arătat că fluorura de sodiu și monofluorofosfatul disodic sunt eficiente în creșterea masei osoase trabeculare, prin efectul lor mitogen asupra precursorilor osteoblastici.

Doze între 40-50 mg pe zi, pe perioade prelungite, au efecte benefice în special în tratamentul osteoporozei vertebrale.

IX. Steroizii anabolizanți au următoarea motivație terapeutică:

- osteoblastele umane conțin receptori androgeni;
- efect direct asupra proliferării celulelor osoase și producerii de osteocalcină,

prin inducerea secreției de TGF și sensibilizarea celulelor la TGF și IGF II.

Administrarea anabolizanților duce la:

- creșterea semnificativă a calciului total în oase;
- creșterea conținutului mineral osos;
- inhibarea resorbției osoase și inducerea balanței calcice pozitive;
- creșterea absorbției intestinale a calciului și a reabsorbției renale a calciului;
- creșterea masei osoase este și consecința creșterii masei musculare.

Strategia terapiei în osteoporoză constă în realizarea unei combinații între o balanță pozitivă la nivelul unităților de remodelare individuale cu o creștere a activității de remodelare la nivel tisular, care să producă un câștig propriu de masă osoasă.

Strategia cuprinde:

- activarea (A) resorbției osoase și a turnover-ului;
- depresia (D) activității resorbtive crescute la nivelul unităților de remodelare individuale cu bifosfonați sau calcitonină;
- formarea osoasă este lăsată să se desfășoare fără interferențe în intervalul liber (F) de 2-3 luni;

– ciclul este apoi repetat (R) timp de 2-3 ani.

Astfel au apărut strategiile ADFR în tratamentul osteoporozei:

Fosfat + bifosfonați

Fosfații scad calciul ionizat și produc creșterea PTH care activează remodelarea. Ei pot fi administrați oral – doza optimă este de 1,5 g/zi.

Fosfat + calcitonină

S-a observat după această terapie – 1,5 g fosfați + 50 UI calcitonină/zi, timp de 6 luni – creșterea masei osoase și creșterea suprafețelor de resorbție și osteoidă.

Hormoni tiroidieni + calcitonină

Hormonii tiroidieni sunt buni activatori ai remodelării și au fost propuși în acest scop terapeutic.

GH + calcitonină

GH recombinat – 0,2 U/kg/zi – administrat pulsatil pe termen scurt, combinat cu CT – stimulează osteoblastele și activează remodelarea osoasă pentru perioade lungi de timp.

Mecanismele care induc, previn sau combat osteoporoza nu sunt nici pe departe elucidate, dar un lucru este cert: motivația endocrină este primordială, restul factorilor fiind adjuvanți și agravanți, dând eventual doar nuanțări interpretative și de terapie.

SINDROMUL HIPOGLICEMIC

Sindromul hipoglicemic grupează un complex de manifestări clinice determinate de scăderea glicemiei sub valori normale.

Sindromul este polimorf, variază de la caz la caz și chiar la același bolnav de la o criză la alta.

Etiopatogenie

Polimorfismul simptomatologic al sindromului hipoglicemic are un polimorfism etiologic; astfel, din punct de vedere etiopatogenic, se descriu:

I. Hipoglicemii spontane

1. Hipoglicemii organice:

a. hipoglicemii de cauze pancreatice:

- adenom sau carcinom pancreatic;
- hiperplazia celulelor β .

b. hipoglicemii prin afectarea altor glande endocrine:

- insuficiența hipofizară;
- insuficiența corticosuprarenală;
- hipotiroidism;
- boli hipotalamice;
- sindroame pluriglandulare.

c. hipoglicemii hepatice și/sau renale.

d. hipoglicemii prin tumori mezodermice.

2. Hipoglicemii funcționale

- hiperinsulinism criptogenic;
- hipoglicemii de efort;

- hipoglicemii de foame;
- hipoglicemii de deperdiție;
- hipoglicemii prin tulburări gastrointestinale.

II. Hipoglicemii provocate

1. Hiperinsulinism terapeutic;

2. Hipoglicemii în afara insulinoterapiei.

O formă particulară de hipoglicemie funcțională este hipoglicemia postprandială (reactivă), ce apare ca o consecință a unui răspuns pancreatic neadecvat, instalat în condițiile unei hiperglicemii tranzitorii (vezi sindromul glicocatecolaminic).

Fiziopatologie

Odată hipoglicemia constituită, pentru refacerea echilibrului glicemic intră în acțiune sistemele reglatoare; astfel, hipoglicemia acută antrenează hipersecreția tuturor hormonilor hiperglicemianți, având ca efect:

- creșterea glucozei circulante prin facilitarea glicogenolizei și gluconeogenezei;
- modificări ale utilizării substraturilor de către țesuturile periferice, astfel încât glucoza să fie disponibilă pentru sistemul nervos central;
- promovarea folosirii acizilor grași și a corpiilor cetonici pentru nevoile

energetice ale țesuturilor care nu necesită glucoză;

- prevenirea secreției endogene de insulină.

Dintre hormonii de contrareglare, catecolaminele și glucagonul par a avea un rol esențial imediat, în timp ce cortizolul și GH intervin mai lent.

Instalarea hipoglicemiei determină o deteriorare progresivă rostrocaudală a funcțiilor sistemului nervos central, manifestările clinice evoluând de la dezorientare, somnolență, vorbire incoerentă și percepție vagă, la incapacitatea de a discrimina senzații și a răspunde adecvat la stimuli, asociată unui comportament motor necontrolat, apoi la spasticitate tonică și în final la comă cu respirație modificată, bradicardie, hipotermie și pupile fixe. Pe electroencefalogramă apar unde lente a căror frecvență este cu atât mai rară cu cât hipoglicemia este mai severă. Tulburările neuropsihice se datoresc scăderii substratului energogenetic al creierului – glucoza – și a consumului de oxigen cerebral.

Semiologie clinică

În funcție de intensitatea manifestărilor, clinic, sindromul poate prezenta intensitate ușoară, medie sau gravă. Formele se pot exprima izolat sau legate.

Clinic apar semne de neuroglicopenie și semne simpatoadrenale.

Formele ușoare

Formele ușoare includ manifestări banale, dar semnificative prin caracterul și constanța lor:

- survin în orice moment, nictemeral, dar mai ales pe nemâncate, la distanță de

mese, ceea ce le conferă un oarecare orar;

- se amendează rapid prin ingestie de zahăr, miere, fructe.

Principalele manifestări sunt:

- astenie cu: senzație de oboseală intensă fizică și psihică, determinând mers oscilant, obnubilare mintală, senzație de leșin;
- transpirații, care se produc brusc, abundente, localizate sau generalizate, reci; sunt adesea însoțite de paloare sau eritroză facială, frison, piele de găină, tremurături;
- anxietate, nervozitate, agitație psihomotorie, febrilitate în mișcări, gesturi, vorbire sau, din contră: apatie, tristețe, depresie, somolență;
- foame apărută brusc, discretă sau imperioasă, cu preferință pentru dulciuri, uneori însoțită de gol în stomac sau de crampe, adevărată „foame dureroasă“;
- tulburări cardiovasculare: palpitații, jenă precordială sau chiar dureri restrictive cu caracter anginos; obiectiv: tahicardie, crize de tahicardie paroxistică, puseuri de hipertensiune arterială etc.;
- tulburări neurologice: tremurături generalizate, paretezii.

Formele medii – criza hipoglicemică

Formele medii includ manifestări impresionante tranzitorii și benigne, care dispar rapid și fără sechele.

Tabloul clinic este dominat de tulburările neurologice și psihice:

Tulburări neurologice

Convulsiile musculare sunt cele mai frecvente și se pot manifesta sub formă de:

- crize tetaniforme sub formă de spasme localizate sau generalizate: mână de mamoș, spasm carpo-pedal, spasme ale musculaturii feței, spasm laringian etc.; sunt prezente semnele de hiperexcitabilitate neuromusculară (Trousseau, Chvostek etc.);
- crize epileptiforme: mici, intermitente sau asemănătoare celor din marele rău comițial, cu convulsii tonico-clonice, mușcarea limbii, relaxarea sfincterelor etc.;
- tulburări extrapiramidale de tip coreo-atetozic, pseudobulbar, pseudoparkinsonian etc., cu semnul Babinski prezent;
- deficit motor sub formă de paralizii centrale cu localizări diverse: monoplegii brahiale sau crurale, hemiplegii etc.;
- tulburări de vorbire: disartrie, bâlbâială;
- midriază.

Tulburări psihice

Sunt eminamente variabile, de la individ la individ și chiar la același individ de la criză la criză.

Indiferent de violența sau de intensitatea lor, sunt urmate de amnezie totală:

- în vorbire: confuzie, incoerență, disartrie, bâlbâială, parafazie, paralalie, jargonofazie, fabulație;
- agitație psihomotorie: accese de râs nemotivat, gesticulație, furii, agresivitate etc.;
- stări de prostrație, somnolență, confuzie mintală, dezorientare în timp și spațiu, stereotipii, negativism, halucinații auditive, halucinații vizuale etc.

Tulburări senzoriale:

- migrene;
- parestezii;
- tulburări vizuale: diplopie, ambliopie.

Tulburări digestive:

- sialoree;
- crampe digestive;
- vomismente, diaree.

Forma gravă – coma

Este forma dramatică a crizei hipoglicemice.

Se instalează rapid, în câteva minute de la apariția manifestărilor caracteristice accesului hipoglicemic, sau brusc, asemănător unui atac apoplexic:

- transpirațiile devin profuze, adevărată inundație, reci;
- abolirea conștiinței, a sensibilității și a motricității voluntare;
- respirația rapidă și superficială sau lentă și profundă, dispneică, neregulată, întretăiată de pauze, zgomotoasă;
- puls rapid sau rar și neregulat; variații tensionale;
- hipotermie.

În stadiul terminal se instalează: hipotonie musculară, areflexie osteotendinoasă, relaxare sfincteriană, midriază.

Sindromul hipoglicemic la copil

Survine neregulat, dar mai ales pe nemânicate.

Clinic, se manifestă, ca și la adult, sub o formă atenuată, o formă de intensitate medie și o formă gravă.

Forma atenuată

Sunt manifestări inconstante și variate, unele dintre ele dobândind valoare interpretativă, de exemplu:

- accese intermitente de strabism;
- accese bruște de transpirație nejustificată;

- foame imperioasă, uneori cu aspect de „foame dureroasă“;
- paloarea feței;
- lipotimii;
- tahicardie;
- grețuri, vărsături, crampe abdominale.

Manifestările se amendează fără urmă după ingestia de dulciuri sau fructe. Ele pot însă constitui semnele premonitorii ale accidentului hipoglicemic propriu-zis.

Forma de intensitate medie – accesul hipoglicemic

Este precedată de manifestările caracteristice formei atenuate sau survine ca un accident brutal în plină sănătate aparentă.

Se manifestă sub formă de convulsii. Sunt convulsii cu caracter generalizat, asemănătoare celor comitiale, însoțite de:

- transpirații profuze;
- paloarea feței;
- strabism.

Accesul cedează fără urme după administrare de glucoză sau poate trece în formă gravă, coma.

Forma gravă – coma hipoglicemică

Poate surveni brusc, în plină sănătate aparentă sau precedată de manifestările formei atenuate sau de convulsii și se manifestă prin pierderea cunoștinței, a mișcărilor voluntare, relaxarea sfincterelor, midriază, nelipsite transpirații profuze, reci etc.

Semiologia de laborator

Glicemia *à jeun* este normală în hiperinsulinisme funcționale, scăzută în cele lezionale.

Glicemia în timpul crizei este scăzută sub limitele inferioare ale toleranței normale (50 mg/dl).

Proba hiperglicemiei provocate *per oral*:

- prăbușiri ale glicemiei sub limitele normale, între a 2-a și a 4-a oră a probei, valorile din prima parte a curbei fiind normale sau chiar mai mari; curba este caracteristică hiperinsulinismelor funcționale;
- curbă plată cu majoritatea valorilor între 80 și 110 mg%, cu sau fără croșet hipoglicemic important surprins pe curbă; caracteristică de asemenea hipertoniilor funcționale ale pancreasului;
- curbă cu valori de bază ale glicemiei foarte mici și cu hipoglicemii importante care se mențin până către sfârșitul probei fără a se corecta spontan: curbă caracteristică hiperinsulinismului lezional.

Dozarea insulinemiei:

- de bază *à jeun*;
- în cadrul hiperglicemiei provocate.

Investigații hormonale și biochimice în cadrul maladiilor generatoare de hipoglicemie (STH, ACTH, hormoni tiroidieni, cortizol, catecoli etc.).

Dozarea insulinei și a hormonilor hiperglicemianți evidențiază creșterea absolută sau relativă a insulinei.

Raportul insulină (mU/ml)/glicemie (mg/dl) > 0.3 este sugestiv pentru hiperinsulinism.

Investigațiile imagistice sunt necesare localizării insulinomului, cea mai sensibilă și necesară fiind tomografia computerizată.

**Valoarea diagnostică a semnelor clinice
în insulinom (Crain-Thorn) în funcție
de frecvența lor**

– hiperinsulinemie	100%
– hipoglicemie à jeun (inferior a 0,50 g/l)	100%
– pierdere a conștienței	58%
– stări confuzionale	54%
– comă profundă	40%
– transpirații	36%
– tulburări vizuale	30%
– amnezie	28%
– convulsii	24%
– agitație	20%
– foame imperioasă	18%
– semnul Babinski pozitiv	13%

Sindromul glico-catecolaminic

Stările hipoglicemice ce survin pe nemân-
cate sau, ceea ce este totuna, la 3-4 ore după

masă, justifică termenul de hipoglicemii post-
prandiale.

Sunt consecința unui răspuns pancreatic neadecvat, apărut în condițiile unei hiperglicemii tranzitorii. Se evidențiază ușor prin testul oral de încărcare la glucoză, prelungit la 5 ore după ingestia a 100 g glucoză; între a 3-a și a 5-a oră survine un croșet hipoglicemic cu valori situate mult sub valorile minime normale. În prima parte a probei (primele 2 ore), glicemia înregistrează valori normale sau crescute față de intervalul variațiilor permise ale glicemiei în proba de încărcare (fig. 148).

Prăbușirea glicemiei sub valorile normale se însoțește clinic de o serie de manifestări de amploare diferită, direct proporționale cu intensitatea hipoglicemiei, dar individualizate de subiect, manifestări semnificative prin caracterul și constanța lor și constând în:

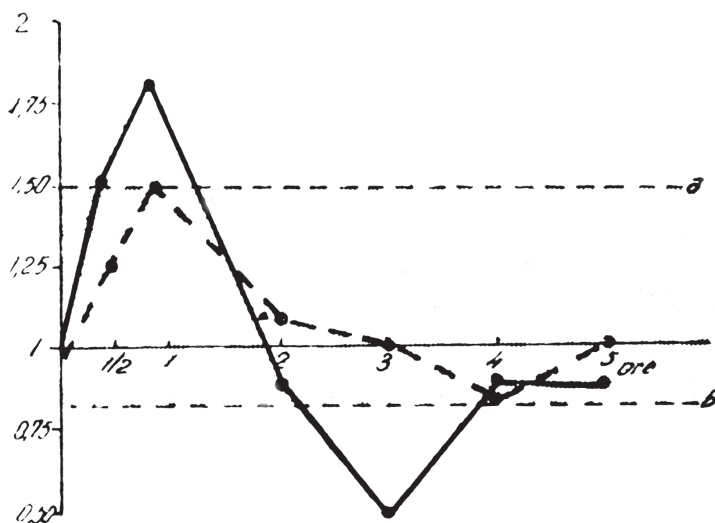


Fig. 148. Curba hiperglicemiei provocate: a – b – intervalul variațiilor permise glicemiei
în proba hiperglicemiei provocate:
----- curba normală a hiperglicemiei provocate;
————— curba hiperglicemiei provocate cu hipoglicemie.

- foame apărută brusc, rar discretă, frecvent imperioasă, cu preferință pentru dulciuri, însoțită uneori de senzație de gol în stomac sau de crampe, adevărată „foame dureroasă“;
- transpirații care se produc brusc, sunt abundente, localizate sau generalizate, reci, sunt însoțite de paloare sau eritroză facială, frison, piele de găină, piloerecție, tremurături;
- anxietate, nervozitate, agitație psihomotorie, agresivitate, febrilitate în mișcări, gesturi, vorbire sau, din contră, apatie, depresie, somnolență;
- palpații, jenă precordială sau chiar dureri constrictive cu caracter angios, tahicardie, crize de tahicardie paroxistică, creșteri tensionale până la adevărate puseuri de hipertensiune arterială etc;
- tremurături generalizate, paretezii.

La copil, sindromul hipoglicemic funcțional survine neregulat, mai ales pe nemâncate, cu manifestări inconstante și variate:

- accese intermitente de strabism;
- crize de transpirații nejustificate;
- foame imperioasă „dureroasă“;
- paloarea feței;
- lipotimii;
- tahicardie;
- grețuri, vărsături, crampe abdominale.

Atât la adult, cât și la copil, tulburările survin sub formă de crize și se amendează fără urmări, de la sine sau după ingestia de dulciuri.

Semnele descrise constituie manifestările premonitorii ale accidentului hipoglicemic propriu-zis, absent sau foarte rar întâlnit în contextul manifestărilor clinice ale hipoglicemiilor postprandiale, hipoglicemii funcționale.

În ansamblul tulburărilor enunțate se pot descifra semnele descărcărilor catecolaminice, precum transpirațiile abundente și reci, frisoanele, tahicardia, salturi ale tensiunii arteriale, uneori micțiuni frecvente, anxietate, iritabilitate etc.

Descărcările de catecolamine manifeste clinic sunt demonstrate prin dozarea lor pe parcursul prezenței tulburărilor descrise, dar mai ales prin concordanța valorilor catecolice cu modificările glicemiei din testul de încărcare cu glucoză.

Aceste descărcări își au motivația prin faptul că ele constituie singura modalitate rapidă și eficientă a organismului de a corecta hipoglicemia. Intervin apoi alți hormoni hiperglicemianți cu acțiune medie sau prelungită, precum glucocorticoizii sau hormonul de creștere.

Schematic, evenimentele au loc după următorul scenariu: scăderea glicemiei sub 80 mg% (după un normal de 80-120 mg) determină inhibarea centrului ventro-medial (CVM al hipotalamusului); se deblochează simultan centrul dorso-lateral (CDL), centrul antero-medial (CAM) și centrul postero-hipotalamic (CPH).

Acești centri produc pe căi diferite hiperglicemie prin care se corectează hipoglicemia: CDL produce foame și obligă la aport alimentar; CPH comandă descărcarea de catecolamine, hormoni rapid hiperglicemianți prin metabolizarea glucozei din rezervele glicogenice; CAM determină prin ACTH activarea sintezei cortizolice, hormon hiperglicemiant.

Pe aceste căi, corectarea hipoglicemiei se face diferit:

- prin aport alimentar – lent;
- prin cortizol, necesită o perioadă medie de timp;
- prin catecolamine – rapid.

Descărcarea de catecolamine se face reflex – simultan cu hipoglicemia – și efectul este aproape instantaneu.

Din acest motiv, logic, fenomenele clinice de hipoglicemie se însoțesc, se combină și se întregesc reciproc cu cele de hipercatecolaminemism.

Argumentația făcută este suficientă și relevantă pentru a face ca sindromul hipoglicemic postprandial să fie denumit *sindromul glico-catecolaminic* (termenul a fost introdus în nomenclatura medicală de către B. Ionescu și C. Dumitrache, în 1990).

Firește, corecția hipoglicemiei prin catecolamine se produce și este eficientă numai dacă există rezerve glucidice ce pot fi mobilizate.

Dacă rezervele glucidice lipsesc, manifestările sindromului sunt intense și starea clinică se agravează, așa cum se întâmplă în insuficiența hipofizară sau în boala Addison, în care bolnavii sunt dependenți de glucoza de aport.

Sindromul hipoglicemic postprandial sau, mai corect spus, sindromul glico-catecolaminic, aparent banal, este însă plin de consecințe și neprevăzut; el va perpetua într-un cerc vicios o stare de hipertonie insulinică și catecolaminică, repetabilă și progresivă după fiecare ingestie de alimente necontrolată.

Astfel, se fundamentează și permanentizează bazele fiziopatologice, pe seama cărora se vor putea dezvolta, croniciza și agrava identități maladive precum: nevroza cenestopată sau anxios depresivă, obezitatea, hipertensiunea arterială oscilantă, diabetul insular prin astenie, apoi epuizarea etc.

Enunțăm pe scurt obiectivele care au drept scop terapia acestui frecvent și necontrolat sindrom:

a. Înlăturarea factorilor capabili să producă dezechilibru glico-catecolaminic:

- stresul psihic – stările emoționale, tensiunile psihice, conjuncturile conflictuale etc;
- abuzul sau stresul alimentar – multe abateri de la alimentația rațională și igienică determină hipertonia pancreatică de „antrenament“.

Se recomandă:

- eliminarea din alimentație a factorilor capabili să stimuleze pancreasul: dulciurile, dar și alte hidrocarbonate, alcoolul;
- ingerarea repetată de alimente, la intervale scurtate la 3-4 ore, pentru a preveni apariția senzației de foame;
- combaterea hipermotilității digestive (derivați de propantelină, metoclopramid etc).

b. Corectarea descărcărilor de insulină și catecolamine

Hipertonie pancreatică cu descărcări disproporționate de insulină se poate atenua administrând droguri capabile să inhibe secreția de insulină, cum este Diazoxidul. Acesta, printr-un mecanism alfa-adrenergic, blochează pancreasul beta-insular. Tratatamentul necesită individualizarea și supravegherea strictă a valorilor glicemiei. Această medicație este rar indicată, tulburările clinice ale sindromului glicocatecolaminic fiind moderate.

Tot pentru a menaja pancreasul sunt indicate biguanidele, care acționează prin următoarele mecanisme:

- se opun absorbției intestinale a glucozei;
- cresc oxidarea intracelulară a glucozei;
- favorizează trecerea insulinei în țesuturi;
- au acțiune anorexigenă etc;

Descărcările de catecolamine pot fi stăpânite și combătute prin:

- eliminarea croșetelor hipoglicemice;
- blocarea sintezei de catecolamine cu substanțe din familia alfa-metil-L-tirozina (rar folosită din cauza efectelor secundare majore).

c. Corectarea hiperinsulinemiei și a hiper-catecolaminemiei

Efectele hiperinsulinemiei sunt legate de prăbușirea glucozei. Ele se combat prin înlăturarea factorilor care produc hiperglicemie (alimentație, stres, alcool etc.) și prin atenuarea hipertoniiei pancreatice (diazoxid, biguanide).

Efectele hipercatecolaminemiei – hipertonia simpatică produce o serie de tulburări centrale (iritabilitate, neliniște, anxietate etc.) și periferice (pusee de hipertensiune arterială, tahicardie, parestezii etc.). Se folosesc derivați ai benzodiazepinelor.

Sindromul glico-catecolic este, în general, un eveniment clinic cu manifestări atenuate, relativ banale, adesea etichetat ca un sindrom nevrotic.

Reeditarea sa postprandială este însă semnificativă, iar proba încărcării provocate la glucoză, definitorie.

Deși minor, dar frecvent și posibil la orice vârstă, perpetuat în timp, sindromul poate sta la baza obezității, nevrozelor, hipertensiunii arteriale etc.

Terapia se individualizează, se monitorizează și se indică limitat în timp, în general fiind suficiente:

- regimul și igiena alimentară;
- medicația sedativă și anxiolitică.

Principii și mijloace terapeutice în sindroamele hipoglicemice

Obiectivele terapiei sunt:

- înlăturarea factorilor capabili să producă dezechilibru glico-catecolaminic;

- corectarea descărcărilor de insulină și catecolamine;
- corectarea efectelor hiperinsulinemiei și hipercatecolaminemiei.

I. Înlăturarea factorilor capabili să producă dezechilibru glico-catecolaminic

În acest sens sunt vizate:

- stresul psihic – stările emoționale, tensiunile psihice, conjuncturile conflictuale etc.;
- stresul alimentar – multe abateri de la alimentația rațională și igienică determină hipertoniie pancreatică „de antrenament“. De exemplu, bucătarii, prin obiceiul gustărilor repetate, cofetarii, ospătarii, sportivii de performanță care fac cantonamente, consumatorii de alcool etc.

Se recomandă:

- eliminarea din alimentație a factorilor capabili să stimuleze pancreasul, în primul rând a dulciurilor, dar și a făinoaselor și alcoolului;
- ingerarea repetată de alimente – la interval de 3-4 ore –, pentru a preveni apariția senzației de foame. Curba de hiperglicemie individualizează momentul în care se produce croșetul hipoglicemic, moment care declanșează peristaltism gastric și senzație de foame. Acest moment trebuie tamponat prin ingestie de alimente, firește, din grupul alimentelor permise.

Pentru combaterea hipermotilității gastrice se pot folosi inhibante ale motilității digestive de tipul:

Propantelina (Pro-banthina) – derivat de amoniu cu acțiune anticolinergică selectivă asupra tractului gastrointestinal. Se administrează câte un drajeu de 3-4 ori pe zi, de

preferat înaintea producerii croșetului hipoglicemic. Doza optimă este mai mică decât cea care produce uscarea gurii.

II. Corectarea descărcărilor de insulină și catecolamine

Hipertonia pancreatică cu descărcări disproporționate de mari de insulină la o solicitare normală (de exemplu, cele 100 g glucoză ingerate în TGO) se poate atenua administrând droguri capabile să inhibe secreția de insulină, cum este *Diazoxidul*. Aceasta, printr-un mecanism alfa-adrenergic, blochează pancreasul beta-insular. Tratamentul se individualizează și se face sub supravegherea strictă a glicemiei. Se începe cu doze mici, care se cresc progresiv până la atingerea efectului dorit. Doza uzuală zilnică este de 3-8 mg/kg, divizată în 2-3 doze egale, administrate la interval de 8 sau 12 ore.

Se comercializează sub formă de :

Proglycem, caps. cu 50 mg diazoxid.

Proglycem, caps. cu 25 mg și 100 mg diazoxid.

În general, această medicație nu este folosită, tulburările clinice ale sindromului glico-catecolaminic fiind moderate.

Tot pentru a menaja pancreasul sunt indicate și *biguanidele*, date fiind multiplele lor efecte: de a se opune absorbției intestinale a glucozei, de a crește oxidarea intracelulară a glucozei, de a favoriza trecerea insulinei în țesuturi etc., efecte prin care se substituie insulinei. În plus, au și acțiune anorexigenă.

Ca preparate comerciale se folosesc :

Meguan – tablete a 0,50 de clorhidrat de dimetilguanididă. Se administrează 2-3 tab. pe zi, în timpul mesei sau imediat după masă.

Descărcările de catecolamine pot fi stăpânite cu *Metyrozină* (metil-L-tirozină), substanță care inhibă tiroxin-hidroxilaza, blocând astfel sinteza catecolaminelor. Este comercializată sub forma de:

Demser, capsule cu 250 mg metyrozină.

Se administrează 2-3 g pe zi, sub controlul excreției de catecolamine.

III. Corectarea efectelor hiperinsulinemiei și ale hipercatecolaminemiei

Efectele hiperinsulinemiei sunt legate de prăbușirea glucozei. Ele se combat prin înlăturarea factorilor care produc hiperglicemie (alimentație, stres, alcool etc.) și prin atenuarea hipertoniilor pancreatice (diazoxid, biguanide).

Efectele hipercatecolaminemiei – hipertonia simpatică produce o serie de tulburări centrale (iritabilitate, neliniște, anxietate etc.) și periferice (puseuri de hipertensiune arterială, tahicardie, parestezii etc.)

Starea de iritabilitate se combate cu tranșilizante de tipul benzodiazepinelor:

Diazepam – compr. a 10 mg, 1-2 pe zi;

Oxazepam – compr. 2-3 pe zi.

Anxietatea beneficiază de tratament cu:

Napoton – draj. 2-3 pe zi;

Hidroxyzin – compr. 2-3 pe zi;

Propranolol – tablete de 10 și 40 mg, în doză de 30-60 mg pe zi.

Comentarii

Sindromul glico-catecolaminic este, în general, un eveniment clinic cu manifestări atenuate, relativ banale, adesea etichetat ca sindrom nevrotic anxios-depresiv. Reediterarea sa postprandială este însă semnificativă, iar proba de hiperglicemie provocată – definitorie.

Deși minor, perpetuat în timp, sindromul poate sta la baza nevrozelor, a obezității, a hipertensiunii arteriale etc. Din aceste considerente, sindromului trebuie să i se acorde toată atenția clinică și terapeutică.

Prescripțiile terapeutice se individualizează de la caz la caz. În general sunt suficiente:

- regimul și igiena alimentară;
- medicația sedativă și anxiolitică;
- Meguanul și propranololul.

OBEZITATEA

Generalități

Depășirea greutateii ideale cu mai mult de 20% definește obezitatea. Ea se realizează pe seama țesutului adipos și presupune fie hiperplazia celulelor adipoase (obezitate hiperplazică), fie hipertrofia lor (obezitate hipertrofică), fie producerea simultană a celor două procese (obezitate hiperplazică-hipertrofică).

Obezitatea este o afecțiune frecventă, ajungând la o incidență situată între 20-30% din populație. Apare la toate grupele de vârstă și este grevată de un risc crescut pentru bolile cardiovasculare, endocrino-metabolice și articulare.

În funcție de criteriul de clasificare, se descriu mai multe tipuri de obezitate. De exemplu:

- în raport cu distribuția paniculului adipos: obezitate distribuită uniform, segmentară – androidă, predominând în etajul superior – sau ginoidă, predominând în etajul inferior;
- sub aspectul consistenței: fermă, elastică, flască;
- sub aspectul intensității: moderată, severă, monstruoasă;
- sub aspectul evoluției: dinamică, statică;

- sub aspectul morbidității: simplă sau complicată cu tulburări metabolice, endocrine, vasculare etc.

Obezitatea androidă este mai frecvent însoțită de complicații cardiovasculare (hipertensiunea arterială, infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral) și de complicații endocrino-metabolice.

Obezitatea este condiționată de doi factori: aport alimentar excesiv și hipertonia sistemelor anabolizante. Ambii factori se condiționează reciproc, indiferent de factorul primitiv afectat.

Sistemele anabolizante includ glandele endocrine cu rol anabolizant: în primul rând pancreasul cu hormonul său, insulina, corticosuprarenala cu cortizolul și hipofiza cu hormonul somatotrop.

Condițiile în care se produc dereglările al căror efect este obezitatea se pot descifra din schema de reglare a homeostazei glicemice (fig. 149), modificările glicemiei fiind de fapt factorul determinant al dereglării sistemului.

Creșteri repetate ale glicemiei (prin abuz alimentar) determină stimularea pancreatică și eliberarea de insulină. Cu timpul, rezultatul acestui antrenament este hipertonia pancreatică funcțională, tradusă prin răspuns neadecvat: se descarcă insulina în cantități mai mari decât cele care ar fi necesare. Acestea vor

produce scăderi ale glicemiei sub minimele admise. Hipoglicemia, prin releu hipotalamic, declanșează descărcări catecolaminice, cortizolice și foame, reacții care cresc din nou glicemia, prilej de reluare a ciclului. Curba hiperglicemiei provocate denotă aceste modificări ale glicemiei în funcție de descărcările de insulină și catecolamine.

Așadar, variațiile intempestive ale glicemiei induse alimentar produc două modificări fundamentale: hipertonia factorilor anabolizanti și foamea – necesitatea de a îngurgita alimente: foamea stârnește foame. Sunt îndeplinite astfel condițiile de producere a obezității, aceasta fiind etichetată ca „hiperfagă” sau „de aport”.

De curând a fost descris un factor genetic – gena obezității (Ob) – și produsul său hormonal – leptina – care stabilește feedback-ul

între adipocite și factorii hipotalamici care guvernează apetitul și balanța energetică. O mutație la nivelul acestei gene antrenează ingestia crescută de alimente, reducerea consumului energetic, obezitate și infertilitate datorită lipsei producerii de leptină de către adipocite, elemente reversibile odată cu administrarea leptinei. Nivelurile leptinei sunt corelate cu procentul de țesut adipos și răspunsul insuficient la scăderea ponderală terapeutică. Receptorii de leptină din hipotalamus și ovar sugerează că leptina acționează ca un semnal metabolic care integrează statusul nutrițional și reproducerea. S-au observat diferențe rasiale: astfel, leptina este scăzută la femeile afro-americane în comparație cu cele caucaziene, fapt care predispune la apariția obezității la femeile de culoare, mai ales în postmenopauză.

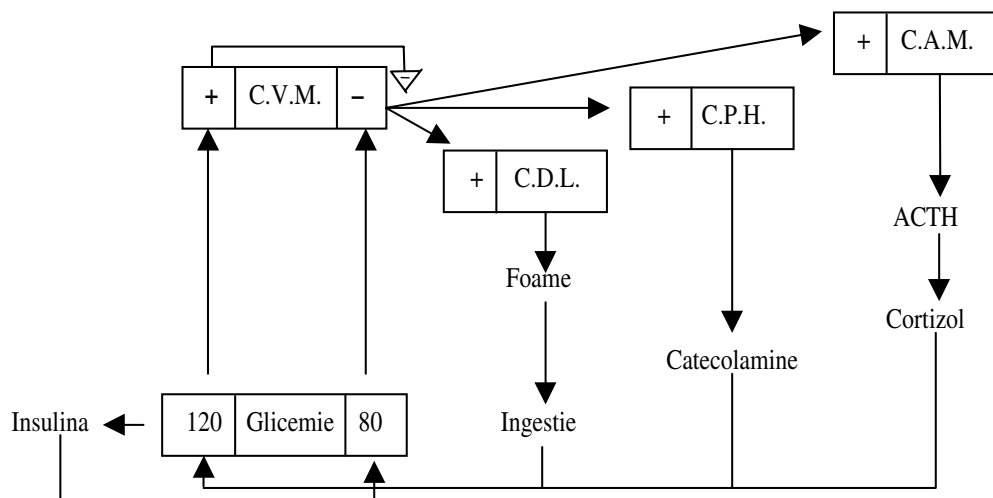


Fig. 149. – Reglarea homeostazei glicemice. Apariția depinde de pătrunderea glucozei în C.V.M. (aceasta are o mare aviditate pentru glucoză – de 20 de ori mai mare decât a celulei hepatice) și, de asemenea, o mare susceptibilitate la variațiile glicemiei: când cantitatea de glucoză din C.V.M. scade, scad și cantitățile de energie rezultată și C.D.L. devine avid de glucoză, fapt care determină apariția senzației de foame. C.V.M. – centrul ventro-medial; C.D.L. – centrul dorso-lateral; C.P.H. – centrul postero-hipotalamic; C.A.M. – centrul antero-medial.

Principii terapeutice

În combaterea obezității obiectivele sunt:

- regimul și igiena alimentară;
- combaterea senzației de foame;
- diminuarea absorbției intestinale;
- atenuarea excitabilității pancreatice;
- eliminarea surplusului de apă reținut în țesutul adipos.

Regimul alimentar

Tratamentul obezității este regimul alimentar; tratamentul medicamentos este doar factor adjuvant, total inefficient în afara regimului. Deoarece regimul trebuie să devină obișnuință, el va trebui acceptat – cu sacrificii, firește –, dar fără a lăsa impresia unei siluiri. Probabil că din acest motiv regimurile făcute „cu cântarul” sau „cu puncte” sunt curând abandonate. În consecință, preferăm un regim „de principiu”, care să-l convingă pe bolnav că-i stau la dispoziție cantitativ și calitativ suficient de multe alimente, pe care le poate combina cum îi place, în funcție de deprinderile sale alimentare.

Regimul cuprinde: alimente interzise, alimente care se vor evita – deci pot fi folosite în cantități reduse sau dacă pot fi eliminate, cu atât mai bine – și alimente permise.

Alimente interzise:

- dulciurile de toate felurile și sub toate formele;
- alcoolurile.

Alimente de evitat:

- făinoasele – în special pâinea, pastele făinoase, cartofii și fasolea uscată;
- grăsimile – în afară de: margarină și ulei vegetal;
- dintre fructe: strugurii și nucile;
- sarea: de dorit în cantitate cât mai redusă.

Alimentele permise:

- carnea slabă, fiartă sau friptă, indifereent de animal;
- brânzeturile slabe și desărate, laptele băut, iaurtul;
- ouăle fierte tari;
- mămăliga, orezul;
- legumele: varza, conopida, bamele, dovleceii, spanacul, fasolea verde, mazărea etc.;
- salatele: tomatele, ardeii, castraveții, sfecla, morcovii etc.;
- fructele – în afară de struguri și nuci.

Se recomandă mese dese, la 3-4 ore, dar din alimentele permise.

Propunem adoptarea de către pacient a unui astfel de regim „de principiu” și condamnăm regimurile fanteziste – de pildă cele care propun cure de oțet sau de polen sau de fulgi de ovăz –, ca și regimurile exclusiviste – hidric, vegetarian, fructe, varză, carne etc. Sunt regimuri care produc puternice dezechilibrări metabolice, care sunt greu de suportat și care sunt curând abandonate. Pentru obez ele constituie o experiență negativă, care-l face neîncrezător și puțin dispus să accepte alte tentative de slăbire.

Combaterea senzației de foame

Se poate acționa la diferitele niveluri la care este produsă foamea;

a. prevenirea senzației de foame produsă de hipoglicemie prin alimentări frecvente, la 3-4 ore;

b. atenuarea peristalticii gastrice – pentru care se pot administra droguri cu efect spasmolitic mai ales asupra musculaturii gastrice, ca:

Propantelina 3-4 draj. pe zi înaintea meselor sau similar.

c. preparate care anulează reflexele gastrice și produc senzația de plenitudine prin creșterea volumului și neutralizarea acidității (mucilagii, derivați bogăți în celuloză).

Anorex-CCK

Carrugan (Rugard); o linguriță într-un pahar de lapte, de 2-3 ori pe săptămână.

d. droguri anorexigene care acționează la nivelul centrilor hipotalamici și inhibă apetitul (substanțe amfetaminice) sau care stimulează sațietatea (*Fenfluramina*).

Sunt însă droguri cu numeroase efecte nedorite: iritabilitate, stări depresive, tulburări cardiace de ritm, hipertensiune arterială, insomnii etc. și mai ales riscul de dependență și abuz.

Ele se pot folosi, dar cu precauție și pentru scurt timp, la începutul curei de slăbire, pentru a ușura eforturile pacientului și pentru a-i câștiga încrederea.

Silutin tablete a 0,025 g clorhidrat de dietilpropionă.

Se administrează 1 tab. de 3 ori pe zi cu 30 min înainte meselor.

Desopimon comprimate a 0,025 g clorfenfentermin. Se administrează un comprimat de 3 ori pe zi înainte meselor.

Preludiu – fenilfluramină hidrocl., tablete a 20 mg. Se administrează 3 tab. pe zi.

Teronac tablete a 10 mg. Se administrează 3 tab. pe zi.

Isolipan, *Isomeride*, comprimate care conțin dexfenfluramină 15 mg cu acțiune antiserotonergică. Se administrează 2 cp. pe zi timp de 3-6 luni, continuu sau intermitent (15 zile/lună).

Reductil (*Sibutramina*) – anorexigen cu efect antiserotonergic și noradrenergic, se administrează în doză de 1 cp/zi, dimineața.

Diminuarea absorbției intestinale

Are ca principiu accelerarea tranzitului intestinal, reducându-se astfel timpul de

absorbție (Normoponderol) sau scăderea absorbției lipidelor (Orlistat).

Normoponderol – pulberi vegetale cu efect laxativ. Se administrează simultan 3 compr. pe zi persoanelor cu greutatea sub 70 kg și 4 compr. celor care depășesc 70 kg. Cure de 2 săptămâni, cu pauză de o lună.

Orlistatul (*Xenical*) este inhibitor specific, potent și de durată lungă al lipazei intestinale. Enzima astfel inactivată este incapabilă să hidrolizeze grăsimile din forma de trigliceride în acizi grași liberi absorbabili și monogliceride. Ca urmare, aproximativ 30% din trigliceridele din dietă rămân nedigerate și neabsorbite și vor fi excretate prin fecale, care devin uleioase.

Orlistatul este indicat în tratamentul de lungă durată al obezității și pacienților supraponderali, inclusiv al pacienților cu factori de risc asociați obezității, în asociere cu dieta hipocalorică. Tratamentul cu Xenical duce la o scădere a factorilor de risc și a comorbidității asociate obezității, incluzând hipercolesterolemia, diabetul zaharat tip II, toleranța inadecvată la glucoză, hiperinsulinemia și hipertensiunea.

La adulți, doza recomandată este de 1 capsulă (120 mg) la fiecare masă principală (1 cps x 3/zi), în timpul mesei sau în prima oră de la terminarea mesei. Dacă masa este omisă sau nu conține grăsimi, capsula de Xenical poate fi omisă. O doză mai mare nu crește substanțial răspunsul terapeutic, iar o doză mai mică nu crește apreciabil tolerabilitatea. Dozele sunt aceleași la pacienții vârstnici. Rezultatele apar după tratament îndelungat.

Atenuarea excitabilității pancreatice

Este hotărâtoare participarea hormonilor anabolizanți, și mai ales a pancreasului, la

producerea obezității. Obiceiurile alimentare caracteristice obezității – de a mânca mult și des – sunt cauza unei permanente stimulări a pancreasului insular. Se produce o hipertonie pancreatică cu riposte insulinice inadecvate, urmată de hipoglicemii a căror corectare se face prin hipertonia altor linii hormonale (cortizol, catecolamine, STH) și prin ingestie de alimente.

În consecință, în tratamentul obezității procedeele prin care se atenuează hipertonia pancreasului insular sunt binevenite. Printre acestea, excluderea dulciurilor și reducerea consumului de hidrocarbonate constituie și măsuri de menajare pancreatică. La fel și mesele regulate, cu orar fix.

Medicamentele de tipul *Diazoxidului* (*Proglycem*) (vezi *Sindromul glico-catecolaminic*), blocante ale pancreasului insular, nu sunt neapărat necesare.

Pentru multiplele lor acțiuni sunt indicate *biguanidele*. Ele menajează pancreasul prin calitatea lor de a *pontența efectul insulinei*, de a *întârzia resorbția intestinală a glucozei* (se evită astfel creșterea bruscă a glicemiei) și de a *crește consumul tisular al glucozei* (micșorează hiperglicemia). Au, de asemenea, efect antianabolic: inhibă neoglicogeneza, cresc lipoliza, scad trigliceridele și colesterolul. În plus, scad apetitul.

Pentru efectul lor *insulin-like*, antilipogenetic și anorexigen, biguanidele sunt un prețios adjuvant în tratamentul obezității.

Ca preparat comercial:

Meguan – comprimate a 500 mg metformină. Se administrează câte 2 compr. pe zi, în timpul mesei.

Pentru efectul lor parasimpatolitic – efect cu repercusiuni asupra motilității gastrice,

asupra secreției gastrice și pancreatice etc. – pot fi folosite preparate din beladonă, ca:

Belladenal-retard – comprimate conținând 0,25 mg alcaloizi totali de Beladonă + 50 mg Fenobarbital. Se administrează 1 compr., cu o oră înaintea mesei de prânz și de seară.

Bergofen-retard – asociază alcaloizilor totali de Beladonă (0,25 mg/compr.) și Fenobarbitalului (40 mg/compr.) și tartar de Ergotamină (0,5 mg/compr.) în scopul de a diminua și excitabilitatea sistemului nervos simpatic. Se administrează 1-2 compr. pe zi, înaintea meselor principale.

Bergonal – asociere de alcaloizi totali de Beladonă (0,25 mg) cu alcaloizi totali de secară cornută (0,30 mg) și cu Fenobarbital (30 mg). Se administrează 1-2 compr. pe zi, înaintea meselor principale.

Bellergal – cu compoziție asemănătoare Bergofenului.

Administrarea diureticelor

Administrarea diureticelor nu este necesară și, dacă se abuzează, este chiar dăunătoare. Regimul fiind hiposodat, pierderea de sodiu prin salidiuretice produce un nedorit hiperaldosteronism secundar.

Pentru efectul psihic – se pierde în ziua respectivă 600-800 g – diureticul poate fi folosit, dar cu circumspecție. De exemplu:

Furanthril o tabl. la 4-5 zile – *Nefrix* o tabl. la 4-5 zile.

Pentru a evita eliminarea de K⁺, de H⁺ și NH₄⁺:

Spironolactona – diuretic antialdosteronic, 1 draj. de 3-4 ori pe zi.

În afara tratamentelor expuse, au mai fost preconizate și altele.

Frecvent se prescrie, de exemplu, administrarea de Tiroidă; probabil că se ia în considerare efectul ei catabolizant. Dar acest efect

nu apare decât în condiții de tireotxicoză, deci la doze foarte mari.

Dacă se are în vedere uşoara hipotiroidie din obezitate, se poate administra o doză de corectare din preparatele tiroidiene care ne stau la dispoziție: *Euthyrox* sau *Thyreotom etc.*

Comentarii

În tratamentul obezității, singura metodă eficientă rămâne regimul alimentar. El este însă condiționat de voința și de consecvența bolnavului. Medicația – de care ne putem lipsi – este folosită mai ales pentru efectul ei sugestiv.

Pacientului trebuie să i se atragă atenția că pierderea în greutate nu se face după o linie descendentă continuă, ci întreruptă – cu „palie-re“. Ritmul de pierdere în greutate este din ce

în ce mai lent și palierul din ce în ce mai prelungit.

Când obezitatea este consecința unor proaste deprinderi alimentare, dobândite în urma unor stresuri afective, este necesară sedarea bolnavului și, eventual, psihoterapia.

Deși cercetările recente au descoperit gena obezității și produsul hormonal al acesteia – leptina – care controlează menținerea statusului metabolic al organismului, elementul diagnostic și terapeutic rămâne la raportul modificat între aportul și necesitățile energetice.

Obezitatea, ca factor de risc pentru multiple afecțiuni grevate de o mare morbiditate și mortalitate (bolile cardiovasculare și endocrino-metabolice), se impune a fi recunoscută și tratată sistematic.

SINDROMUL SUPRARENOMETABOLIC (SINDROMUL CUSHING)

Deși a fost descrisă anatomic încă din 1563 de către Bartholomeo Eustacchius, rolul glandei cortico-suprarenale a fost observat și corelat clinic prima dată de către Thomas Addison în 1849. Apoi, în 1856, Brown Sequard a constatat că adrenală este o glandă vitală. Harvey Cushing a descris prima dată boala care îi poartă numele în 1912, iar în 1932 i-a dat denumirea de bazofilism hipofizar. Descoperirea efectului antiinflamator al glucocorticoizilor a revoluționat terapia medicală, precum și prognosticul unor afecțiuni, folosirea acestora prima dată la un grup de pacienți cu poliartrită reumatoidă aducând premiul Nobel în 1950 pentru Hench, Kendall și Reichstein. În 1955 Conn a descris hiperaldosteronismul primar.

Sindromul suprarenometabolic este expresia clinică a hiperfuncției corticosuprarenale (a celor trei zone: reticulată, fasciculată și glomerulară).

În această asocierie patologică nu toate zonele sunt interesate în mod egal, în general accentul căzând asupra fasciculatei, ceea ce determină o semiologie clinică dependentă în special de excesul de glucocorticoizi.

Tabloul clinic, visceral și metabolic, indus de excesul de glucocorticoizi, indiferent de sursă, definește noțiunea de *cortizolotoxicoză*.

Cortizolotoxicoza este consecința:

- dereglării unuia dintre palierele adrenostatului cu inducerea secreției excesive endogene;
- aportului masiv exogen al glucocorticoizilor în scop terapeutic.

Cele două elemente permit clasificarea etiopatogenică a plusului cortizolic în:

A. Cortizolotoxicoză cu hiperfuncție adrenală

Caracterizată prin biosinteză steroidă fasciculată crescută, motivată de:

I. Leziune adrenală primară – forme independente de ACTH în care leziunea afectează direct corticosuprarenala:

- tumori benigne sau maligne ale CSR (sindrom Cushing), reprezentând cam 15-20% din totalul cazurilor;
- proces autonom, majoritar unilateral;
- prin supresia CRH și/sau ACTH se realizează hipoplazia până la atrofie a adrenalei controlaterale – motivată de anularea stimulării trofice asupra țesutului adrenal indusă de ACTH;
- displazia micronodulară pigmentată bilaterală (boală familială autoimună care apare în special la copii și la tineri);

- hiperplazia macronodulară bilaterală independentă de ACTH;
- hipersensibilitatea la polipeptidul inhibitor gastric (GIP), care în condițiile unei receptivități adrenale particulare la GIP este însoțită numai postprandial și tranzitor de hipercortizolemie.

II. Leziune adrenală secundară – *forme dependente de ACTH* în care corticosuprarenala este afectată secundar, antrenând un proces hiperplazic corticosuprarenal bilateral secundar, leziunea primară fiind situată la nivelul uneia dintre formațiile de comandă și/sau control al corticosuprarenalei:

- leziune hipofizară, prin adenom hipofizar bazofil hipersecretant de ACTH (boala Cushing) reprezentând forma endogenă cea mai frecventă – 70%;
- leziune hipotalamică cu hipersecreție de CRH și consecutiv de ACTH (sindrom Ițenko-Cushing);
- leziune paraneoplazică cu secreție ectopică de ACTH în: tumori bronșice (carcinom microcelular cu celule în ovăz), timice, gastrice, pancreatice, carcinoid, carcinom medular tiroidian, feocromocitom etc., reprezintă 15%;
- hipersecreție de CRH ectopic (tumori intestinale, pancreatice, hepatice etc.) care determină hipertonia adrenostatalui de la nivel hipofizar în aval;
- existența unor imunoglobuline ACTH-like care stimulează trofic și funcțional corticosuprarenalele, blocând adrenostatul în „amonte” de adrenală;
- sindromul pseudo-Cushing alcoolic;
- hipercortizolismul din depresiunea nervoasă endogenă;

- iatrogen prin ACTH exogen;
- hipercorticism reactiv de antrenament (frecvent în obezitate).

B. Cortizolotoxicoză cu hipofuncție adrenală

Delimitează cortizolotoxicoza iatrogenă, exogenă prin administrare prelungită și în doze mari a glucocorticoizilor pentru diverse maladii neadrenale (reumatismale, dermatologice, autoimune etc.) care, prin feedback negativ specific, suspendă activitatea adrenostatalui, cu modificări morfologice ale structurilor aferente și, în primul rând, prin anularea secreției de ACTH antrenează hiperplazia până la atrofia adrenală bilaterală. Sindromul Cushing iatrogen reprezintă forma cel mai frecvent întâlnită în practica medicală.

Frecvența sindromului Cushing este greu de apreciat, dar se cunosc următoarele:

- carcinomul adrenal are o incidență anuală de 2 cazuri/un milion;
- boala Cushing are o incidență anuală de 5-25 cazuri/un milion;

În ceea ce privește distribuția pe sexe, formele dependente de ACTH ectopic (paraneoplazice) sunt de 3 ori mai frecvente la bărbați, în timp ce boala Cushing este de 5-8 ori mai frecventă la femei:

- incidența bolii Cushing este maximă între 25-45 de ani;
- incidența tumorilor adrenale prezintă o distribuție bimodală pe grupe de vârstă, prezentând o creștere în prima decadă de viață și în a doua (cu incidență maximă la 39 de ani pentru carcinom suprarenal și la 52 de ani pentru adenom).

Fiziopatologie

Din punct de vedere fiziopatologic, hipercortizolemia acționează prin exacerbară catabolismului extrahepatic și a anabolismului intrahepatic (neoglucogeneza) (fig. 150*). Astfel, la nivelul metabolismelor vom întâlni următoarele modificări:

Metabolism proteic – hipercatabolism manifestat prin:

- topire musculară care determină mio-patia proximală;
- topirea tramei proteice a osului cu diminuarea plajei osteoide – osteoporoză; secundar apar hipercalciuria și litiaza renală;
- catabolismul cimentului intercelular și al membranei bazale vasculare, ceea ce explică fragilitatea vasculară și sindromul hemoragipar;
- catabolismul proteinelor din piele determină apariția vergeturilor roșii-violacee, patognomonice, care pot lipsi în condițiile unui exces de androgeni asociat.

Metabolism glucidic – hiperglicemie prin:

- creșterea absorbției glucozei la nivel intestinal;
- inhibarea hexokinazei – glucoza nu mai intră în celulă;
- activarea glucozo-6-fosfatazei;
- stimulează neoglicogeneza hepatică;
- scade arderile tisulare de glucoză (în ciclul Krebs);
- hiperglicemia contribuie la neolipogeneză (obezitate);
- se ajunge de la toleranță inadecvată la glucoză la diabet zaharat (poliurie-polidipsie-poli-fagie) prin epuizarea pancreasului endocrin.

Metabolism lipidic:

- mobilizare a lipidelor de la nivelul extremităților membrelor și redistribuția centripetă a acestora;
- hipercolesterolemie ce antrenează ateroscleroza accelerată.

Metabolism hidroelectrolitic – prin efect mineralocorticoid determină:

- retenție de sodiu și apă – efect hipertensiv;
- leziuni degenerative vasculare de tip sclerotic;
- hipopotasemie manifestată clinic prin astenie;
- alcaloză metabolică și edeme (discrete).

Sistemul imun:

- limfocitopenie;
- eozinopenie;
- neutrofilie;
- acțiune imunosupresivă, antialergică și antiinflamatorie (antiflogistică), care scade rezistența la infecții a organismului;
- răspuns febril supresat (efect antitermic);
- scade proliferarea fibroblastică, determinând încetinirea proceselor de cicatrizare și refacere a plăgilor.

Hematologic, glucocorticoizii determină creșterea factorilor coagulării (V și VIII) și a nivelurilor protrombinei, putând antrena apariția de fenomene trombotice și tromboembolice.

Complicații psihice:

- labilitate emoțională;
- hiperexcitabilitate cortizolică (inițială);
- insomnie;
- sindrom depresiv de intensitate psihică cu tentativă de suicid.

Presiunea introculară este crescută (glaucom), iar cataracta este frecventă.

Efectele slabe androgene menționate determină la femeie fenomene de defeminizare și masculinizare.

Interferarea reglării hipotalamo-hipofizare duce la supresia funcțională a adenohipofizei prin feedback negativ nespecific antrenând:

- hipotiroidism trofopriv (secundar, hipotireotrop);
- hipogonadism hipogonadotrop manifestat prin infertilitate, amenoree la femeie și tulburări de dinamică sexuală la bărbat;
- hiposomatotropism care determină încetinirea creșterii staturale la copil;
- supresia celulelor corticotrofe cu sistarea creșterii microadenomului corticotrop (receptiv numai la cantități crescute de cortizol) – în boala Cushing – și supresia completă a ACTH-ului în formele independente de ACTH.

Semiologia clinică

Sindromul suprarenometabolic, indiferent de formă, are o simptomatologie de bază și comună, expresie a excesului de corticoizi, în special glucocorticoizi.

Debutul este insidios și necaracteristic, cu: cefalee, astenie fizică și intelectuală, dureri cu caracter reumatoid, palpitații, parestezii, acrocianoză.

Asocierea cu tulburări ca: tendința la creșterea ponderală, hipertensiunea arterială cu caracter oscilant, tulburările gonadale, dereglările ciclului menstrual, tulburările dinamicii sexuale și apariția pilozității pe alte zone decât normal orientează precoce asupra diagnosticului.

Perioadei de debut, cu durată variabilă, de la câțiva ani în formele hiperplazice, la câteva luni în formele tumorale primare, îi urmează perioada de stare, în care simptomatologia devine net caracteristică.

Adipozitatea

Adipozitatea se instalează progresiv și numai în cazuri rare brutal, topografia sa interesând cu rigurozitate anumite segmente, și anume:

- fața, obrații, bărbia, regiunea submentonieră, elemente ce schimbă conturul normal al feței, dându-i aspect rotunjit, umflat, de „lună plină“;
- gâtul se îngroașă, devine cilindric, pare scurtat;
- toracele prezintă panicul adipos abundent care-i dă aspect globulos, cu reliefuli osoase șterse, gropile supra- și infraclaviculare pline, adipomastie.

Elementul caracteristic este paniculul adipos interscapular superior, care formează un veritabil relief de cocoasă (ceafă de bizon sau cocoasă de dromader). Rar – depunere grăsoasă presternală.

- abdomenul este destins, etalat, voluminos (abdomen de batracian). Adipozitatea predomină în etajul subombilical, răsfrângându-se sub formă de șorț, ce acoperă – când este foarte dezvoltat – pubele și partea superioară a coapselor.

În formele clinice de origine hipofizară și/sau suprarenală primară, stratul adipos are consistență fermă, tonică și dă senzația de încorsetare. Nu se poate face pliu.

În contrast cu intensitatea și topografia adipozității sunt membrele, pe care nu numai că nu se depune grăsime, dar o pierd și pe cea proprie și apar subțiate.

În jurul articulațiilor mari ale trunchiului – șold, centură scapulară – apar gropi.

Rezultanta combinației dintre trunchiul obez, în care parcă sunt înfipse membrele subțiri, și acestea este aspectul caricatural, dar caracteristic, de „cartof pe scobitori”.

În ciuda aspectului obez, greutatea bolnavului se modifică rareori, deoarece are loc o redistribuire a paniculului adipos prin transfer de pe extremități pe trunchi (fig. 151*) – adipozitate centripetă.

Tegumentele

- Modificările cutanate, cvasipatognomonice sunt striurile de culoare roz violacee, numite vergeturi.
- La început sunt discrete ca număr și subțiri, localizate pe flancuri și șolduri, atrăgând atenția numai unui ochi avizat.
- Cu timpul devin din ce în ce mai numeroase, mai lungi (până la 10-15 cm), mai late (până la 2 cm), zebrând tegumentele.
- La palpare dau impresia unei pierderi de substanță, degetul palpator afundându-se într-o depresiune.
- La distensie, tegumentul care acoperă striul este subțire și străveziu ca o „foiță de ceapă”; țesuturile subadiacente apar prin transparență și dau culoare roz-violacee striului.
- Vergeturile sunt localizate pe flancuri, șolduri, calozități fesiere, fața internă a coapselor, sâni, axilă, fața internă a brațelor (fig. 152 a, b, c, d, 153).
- În fazele avansate ale bolii se generalizează.
- Sunt grupate în mănunchi și se desfac în „evantai” și în „flacăra”.
- Reactivitatea tegumentelor este deficitară, plăgile accidentale se vindecă

greu, se infectează ușor, apar ulceratii atone, dermatoze trenante, cicatricile sunt întinse neregulat, cheloide, se pigmentează intens.

- Echimozele și sufuziunile sanguine apar cu ușurință, răspândite pe întreaga suprafață a tegumentelor, în toate fazele de evoluție a bolii; ele dau pielii aspectul murdar, cianotic, marmorat. Se constată, de asemenea, acrocianoză.

La față apar varicozități ale vaselor superficiale pe pomeți, bărbie, nas (imagine de „fluture”), fața având aspect pletoric, congestiv, caracteristic (fig. 153 a, b*, c*).

- Acneea, uneori severă ca intensitate și răspândire (față, spate, regiunea anterioară a toracelui), completează deseori simptomatologia.



Fig. 152 (a). Sindromul Cushing – răspândirea și dimensiunile striurilor.

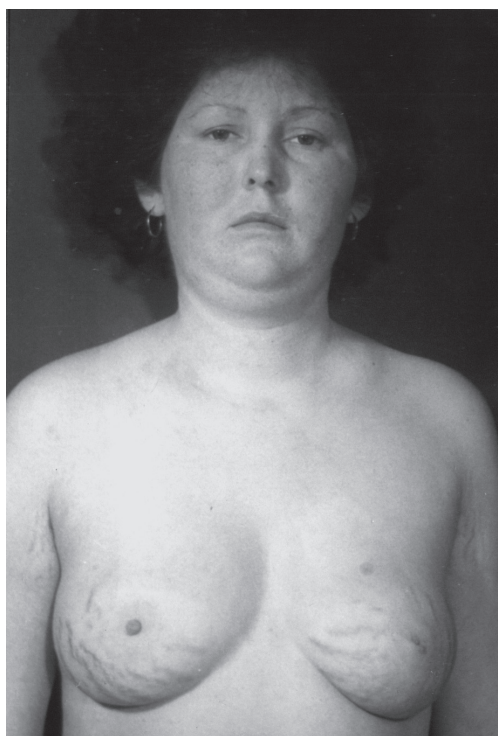


Fig. 152 (d). Sindrom Cushing: vergeturi pe sâni și la rădăcina membrilor superioare.

Pilozitatea

- La bărbat se constată intensificarea pilozității deja existente pe zonele obișnuite – membre, fața anterioară a toracelui, abdomen, față, uneori pe umeri, spate, fese – hirsutism.
- La femei pilozitatea ia caractere topografice calitative și cantitative ale celei masculine.

Firul de păr este de culoare închisă, gros, ondulat și răspândit pe față (zona pretragiană, buza superioară, regiunea mentonieră și submentonieră), fața anterioară a toracelui (presternal, periareolar, sâni), linia albă (unindu-se cu pilozitatea pubiană formează un romb), fața internă a coapselor, fese.

- Pe scalp este frecventă alopecia.

- Ungھیile sunt subțiri, cu tulburări trofice care favorizează infecțiile cu germeni sau micozele.

Tulburări osteoarticulare

Durerile pot fi spontane sau induse prin compresia vertebrelor, coastelor, sternului, oaselor lungi.

Apar îndeosebi la oboseală, la început suportabile și cedând la odihnă, apoi intense, atroce, făcând imposibil ortostatismul.

- În formele severe apar modificări de curbură și lungime a coloanei vertebrale (cu scăderea în înălțime a bolnavului) prin tasări și fracturi ale vertebrelor, osteoporoză.

– La traumatisme minime sau mișcări forțate, alteori spontan, apar fracturi, cu evoluție nefavorabilă, refacere greoaie, calusuri vicioase, pseudoartroze.

Modificările semnalate sunt consecința osteoporozei generalizate.

Tulburări musculare

Caracteristică este diminuarea maselor musculare, uneori adevărată „topire musculară” interesând membrele (în special cvadriicepsul), abdomenul (hernii și eventrații), toracele. Acest element participă, alături de redistribuția adiposă, la realizarea aspectului „cartof pe scobitori”.

Forța musculară este diminuată.

Astenia fizică, severă, se instalează rapid.

Tulburări pulmonare

Sunt prezente în special în formele paraneoplazice prin tumori bronșice.

Hemoptizia este prezentă, frecventă, uneori abundentă, unică sau repetată.

Pot apărea leziuni asociate ca o consecință a reactivității scăzute (tuberculoza).

Tulburările vasculare

Echimoze, peteșii, gingivoragii, epistaxis, hemoptizii, hematemeze, tromboflebite,

hematurii, melene, uneori masive și fatale, consecință a fragilității vasculare severe, care explică acest veritabil sindrom hemoragipar.

Tulburările cardiace

- Hipertensiunea arterială, constantă, se instalează precoce: cresc atât maxima cât și minima, la valori uneori foarte mari; inițial hipertensiunea este oscilantă, apoi, cu timpul, se permanentizează.
- Tulburările coronariene se manifestă prin dese și intense crize de *angor pectoris*.
- Accidentele vasculare sunt frecvente.
- Insuficiența cardiacă este constantă și direct proporțională cu gravitatea bolii și întârzierea aplicării tratamentului.

Tulburări digestive

- Apetitul și senzația de foame sunt păstrate, rareori bolnavii acuză inapetență, pe care o motivează psihic.
- Abdomenul apare bombat datorită stratului adipos supra- și subombilical, dar în special datorită hipotoniei și atrofiei musculare, ceea ce face ca viscerale să poată fi palpate cu ușurință.
- Asocierea cu ulcerul gastric sau duodenal este posibilă. Uneori apare melenă.

Tulburările renale

- Hematuria survine în cazurile severe.
- Colicile renale, eliminarea de calculi, litiaza renală sunt frecvente, ca și infecțiile urinare.
- Edeme.

Tulburările nervoase și psihice

În forme severe cu osteoporoză, cu fracturi și tasări ale vertebrelor, modificări accentuate ale curburilor, apare sindromul de compresie medulară, cu iritație radiculară și tulburări de sensibilitate.

- Modificările psihice sunt constante și uneori foarte grave – de la labilitate emoțională și afectivă, la anxietate, depresie, suicid.
- Scad performanțele intelectuale ca urmare a tulburărilor de memorie, atenție, concentrare.
- Uneori se observă tulburări cu aspect paranoid.
- Preocuparea față de propria persoană și boală este excesivă.

Tulburări endocrine asociate

Hipofiza este afectată de boala Cushing.

Tiroida

Tulburările nu au gravitate extremă. Se descriu manifestări de hipotiroidie: tegumente uscate, aspre, cu descuamație, modificări ale tranzitului intestinal etc.

Paratiroida

Prin pierderea de calciu, consecință a mobilizării și eliminării sale, apare hiperexcitabilitatea neuromusculară, exprimată prin parestezii și semne induse de excitabilitate.

Pancreasul

Modificările funcției pancreatice sunt consecința excesului de glucocorticoizi și a efectului lor hiperglicemiant.

Semne ca: obezitatea, poliuria, polidipsia, polifagia, sugerează diabetul cu rezerve pancreatice, iar slăbirea în greutate, mirosul de acetonă etc. – diabetul cu epuizare pancreatică.

Gonadele

Modificări importante îmbogățesc tabloul clinic.

La *femei* apar tulburări ale ciclului menstrual cu oligospaniomenoree până la amenoree, sterilitate secundară, diminuarea libidoului, frigiditate.

Modificările organelor genitale externe constau în hipertrofia clitorisului, hipervascularizație și fragilitate vasculară a mucoasei vulvovaginale.

Țesutul mamar diminuează ca volum, până la atrofie, sânul devenind lipodistrofic.

La bărbat scade libidoul, apar tulburări de erecție, ejaculare tardivă; cu timpul, testiculele se hipotrofiază până la atrofie, apar tulburări ale spermatogenezei.

La bărbați rareori constatăm accentuarea virilizării, mai degrabă semne de demasculinizare – răirea părului facial, ginecomastie etc.

Sindromul suprarenometabolic la copil

Ocupă un loc separat, cu particularități care trebuie cunoscute.

În mare, simptomatologia este aceeași ca și la adult.

Excesul de corticoizi, survenind însă la un organism în plin proces de creștere și încă incomplet diferențiat sexual, duce la tulburări profunde, morfologice și funcționale.

Unele din tulburări sunt comune celor două sexe, altele diferă.

Sindromul adipos este comun ambelor sexe și asemănător ca topografie și calitate cu cel descris la adult.

Sindromul tegumentar este, de asemenea, asemănător cu cel descris la adult.

Creșterea staturală este profund modificată. La început creșterea se accentuează, copiii depășindu-i în înălțime pe cei de aceeași vârstă, pentru ca în final creșterea să se încheie precoce, ducând la hipotrofie staturală (prin inhibiția hormonului somatotrop și grăbirea maturării cartilajelor de creștere).

Excesul de androgeni determină tulburări de sexualizare diferite la cele două sexe.

La băiat se instalează pseudopubertate precoce, izosexuală, caracterizată prin:

- apariția pilozității pe pube, linia albă, față și accentuarea pilozității în restul corpului;
- modificarea vocii, care devine gravă, baritonală;
- masele musculare se hipertrofiază, forța musculară crește;
- scheletul se sexualizează, ia aspect masculin;
- faciesul are expresie gravă;
- penisul și bursele scrotale se hipertrofiază și hiperpigmentează;
- testiculele, în schimb, rămân mici, chiar sub dimensiunea testiculelor copiilor de aceeași vârstă, și nu manifestă activitate funcțională;
- băiatul se maturizează psihic.

Bolnavul are aspectul unui bărbat în miniatură, îndesat și serios, în total contrast cu vârsta sa cronologică (fig. 154).



Fig. 154. Sindrom suprarenometabolic tumoral la copil.

La *fetițe*, impregnarea cu steroizi duce la o pseudopubertate precoce heterosexuală;

- pilozitatea apare și se dezvoltă cu topografie masculină;
- clitorisul se hipertrofiază;
- musculatura se dezvoltă;
- scheletul se dezvoltă după tipologia masculină;
- organele genitale – vagin, uter – sunt hipoplazice și hipotroifice;
- la pubertate menstrele nu apar, sânii nu se dezvoltă, caracterele sexuale masculine substituindu-se celor feminine.

Particularități semiologice ale diferitelor forme de hipercorticism

La tabloul clinic descris se poate adăuga o serie de particularități, consecință a lezării primare a hipotalamusului și/sau hipofizei, care modifică în plus sau în minus simptomatologia expusă anterior.

Sindromul Ițenko-Cushing

Are drept cauză leziunea diencefalo-hipofizară ce determină un hipercorticism secundar, simptomatologiei anterior descrise adăugându-i-se:

Prin afectarea centrilor diencefalici ai metabolismului și distribuției adipoase:

- foame exagerată cu tendință de bulimie;
- ingestie exagerată de lichide;
- obezitate generalizată, exuberantă, depășind adeseori dublul greutateii normale, până la aspect monstruos; cuprinde și membrele – obezitate în pantalon, în manșetă – și dă bolnavului aspect falstafian; șorțul abdominal este o regulă;
- stratul adipos are consistență flască.

Se asociază și alte tulburări diencefalice:

- transpirații profuze;
- modificări termice;
- tulburări neurovegetative complexe.

Anamneza evidențiază antecedentele care au dus la afectarea diencefalului: tumori ale diencefalului sau de vecinătate, meningoencefalite, sarcini repetate, proaste obiceiuri alimentare, stresul cortical, potomanie etc.

Boala Cushing

Cushing a descris în 1932 un sindrom suprararenometabolic a cărui cauză a pus-o în legătură cu existența unui adenom bazofil hipofizar, hipersecretant de ACTH.

Ținând seama de rolul ACTH-ului asupra corticosuprarenalei, aspectul clinic este, în mare, asemănător celui descris, dar cu unele particularități legate în special de intensitatea și de gravitatea evoluției lor.

Semnele induse de hiperfuncția reticulatei și glomerularei vor avea intensitate mai mică, tabloul clinic fiind dominat de semnele determinate de excesul de glucocorticoizi. Deci:

- intensitate redusă a sindromului de virilizare;
- creșteri discrete ale tensiunii arteriale;
- evoluție mult mai lentă a bolii.

Excesul de ACTH și totodată de hormon melanotrop adaugă simptomatologiei:

- pigmentația tegumentelor, în special a feței dorsale a articulațiilor interfalangiene, coatelor, cicatricelor.

În cazul tumorilor mixte, cromofobobazofile, dat fiind volumul lor, tabloul clinic se completează cu elementele sindromului tumoral: tulburări de tipul compresiei optochiasmatică (hemianopsii), fenomene de hipertensiune intracraniană (cefalee atroce, vărsături neprecedate de greață, bradicardie etc.).

Hipercorticismul prin ACTH ectopic (sau prin CRF ectopic)

A fost descris frecvent în carcinomul bronșic cu celule mici, în tumori carcinoide ale plămânului, timusului, intestinului, pancreasului, în feocromocitom și paragangliom, carcinoame medulare tiroidiene, tumori ovariene, melanom, leucemia mieloblastică acută etc.

Tabloul clinic este asemănător cu cel din hiperplazia adrenală prin ACTH-endogen, cu evoluție însă mai rapidă și mai zgomotoasă, la care se adaugă simptomatologia tumorii mame.

Hipercorticismul iatrogen

Este consecința medicației excesive și necontrolate cu glucocorticoizi, într-o serie de boli de tip reumatismal, dermatologic, neurologic, autoimun etc.

Tabloul clinic este asemănător hipercorticismului primar de origine lezională, fiind dominat de:

Depredație proteică masivă cu repercusiuni asupra:

- tegumentelor: striuri atrofile violacei mari, multiple, generalizate;
- vaselor: aspect astacoid sau purpuric al tegumentelor pe întreaga suprafață corporală, angiectazii, echimoze, sindrom hemoragipar (gingivoragii, epistaxis, hematurie etc.)
- mușchilor scheletici: hipotrofia masei musculare.

Fenomene psihocomportamentale:

- depresie cu tendință la izolare, autism, depresie până la tendință de suicid sau, din contră:
- excitație, agitație, insomnii.

Se asociază o serie de simptome ce traduc o hipopofizie tranzitorie, ca o consecință a

feedback-ului nespecific cu inhibiția tropilor hipofizari, cu hipotiroidie și hipogonadism.

Sindromul pseudo-Cushing alcoolic

La alcoolici apar multe dintre caracteristicile clinice ale sindromului Cushing, obezitate centripetă, fasciesul vultus, miopatia etc. care, de asemenea, pot mima hormonologia lui.

Anormalitățile clinice dispar rapid după abținerea voluntară sau impusă.

Hipercortizolismul din depresia endogenă

Bolnavii cu depresie nervoasă endogenă severă pot prezenta semne clinice minime de tip cushingoid, însoțite de niveluri ridicate de cortizol plasmatic.

Hipercorticismul reactiv sau benign

Frecvent, apare ca o reacție la supraalimentație, efort fizic, stres, pubertate, ce induce clinic modificări minore de tipul hipercorticismului, schiță de vergeturi, hipertensiune arterială oscilantă, modificări de ciclu menstrual etc.

Semiologia de laborator

Se referă la cele trei zone ale corticosuprarenalei.

Explorarea morfologică a corticosuprarenalei

Are drept scop localizarea tumorii, evidențierea dimensiunilor ei, aspectul glandei colaterale sau hiperplazia bilaterală.

a. Scintigrama suprarenală (cu colesterol marcat) localizează tumoarea, dimensiunile ei și atrofia glandei controlaterale sau evidențiază hiperplazia bilaterală.

b. Ultrasonograma suprarenală.

c. Arteriografia renală.

d. Radiografia renală fără substanță de contrast.

e. Retropneumoperitoneul însoțit de urografie.

f. Tomografia computerizată (fig. 155) etc.

Toate aceste metode au scopul de a evidenția locul și felul leziunii.

Explorarea funcției mineralocorticoide

a. Dozarea aldosteronei – se obțin valori ridicate, în special în cazul leziunilor primare (este o metodă costisitoare și laborioasă).

b. Dozarea electroliților (Na, K, Cl) în sânge și urină:

– în sânge valorile Na și Cl sunt crescute, iar ale K scăzute;

– în urină Na și Cl sunt scăzute, iar K crescut.

c. Raportul Na/K urinar și salivar (N = 2) este scăzut în hiperfuncția corticosuprarenală.

d. E.C.G. apare modificată, ca expresie a modificărilor electrolitice (hipokaliemie).

În hipercorticisme se descriu: PQ scurtat, QT alungit, QRS – de amplitudine crescută;

ST – subdenivelat, T – aplatizat sau inversat, unda U vizibilă.

Explorarea funcției glucocorticoide

Explorări bazale

a. Dozarea a 17-hidroxicorticosteroidelor

– valori crescute în hiperplazia corticosuprarenală;

– valori excesive în tumori corticosuprarenale;

– valori scăzute în hipercorticisme iatrogene.

b. Dozarea cortizolului plasmatic

– rezultate asemănătoare cu cele ale 17-OHCS.

c. Ritmul circadian al 17-OHCS și cortizolului plasmatic.

Normal – între orele 7 și 19 – (2/3 din total);

– între orele 19 și 7 – (1/3 din total).

Ritmul este păstrat în hipercorticismul reactiv și absent în cel de origine tumorală.

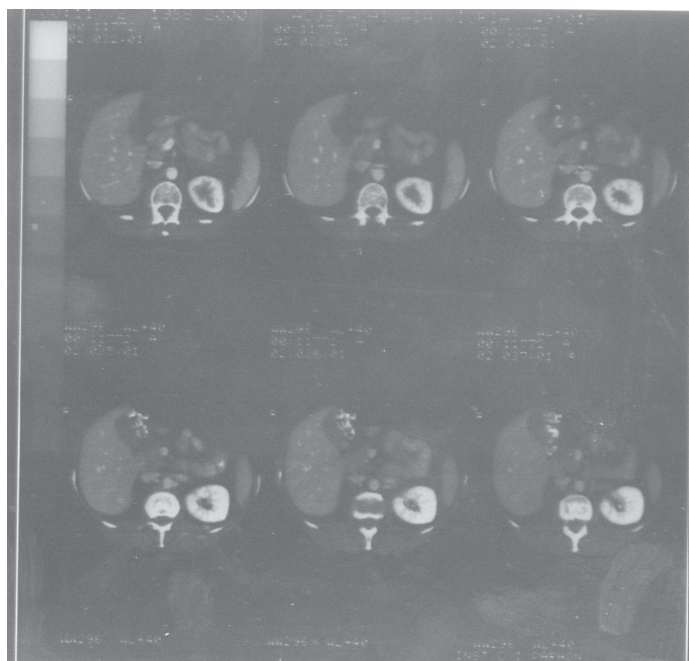


Fig. 155. Sindrom Cushing: tumoare suprarenală dreaptă evidențiată prin tomografie computerizată.

d. Numărarea eozinofilelor

– excesul de glucocorticoizi scade numărul eozinofilelor din sângele circulant (normal 100-300 eozinofile/mm³).

e. Glicemia de bază este crescută, la limita superioară sau o depășește.

f. Hiperglicemia provocată la 5 ore

Se evidențiază fazele cointeresării pancreatice în cursul evoluției bolii. Se pot descrie trei faze:

- de hipertonie pancreatică – cu pantă ascendentă, rapidă și semnificativă și cu pisc hipoglicemic precoce și marcant;
- de astenie pancreatică – cu pantă ascendentă prelungită, cu pantă descendentă lentă și croșet hipoglicemic tardiv, dar suficient – diabet sterolic (valoarea glicemiei adunate de la ora întâi și a doua depășește 3 g);
- de epuizare pancreatică – curbă plată la valori mari, cu pantă descendentă lentă, nesemnificativă – arată pancreatizarea diabetului.

g. Testul hipoglicemiei provocate la insulină

Curba glicemiei coboară foarte puțin, iar revenirea la valoarea de bază este foarte rapidă.

h. Dozarea acidului lactic și piruvic evidențiază valori crescute.

i. Proteinograma poate scădea sub valoarea normală, datorită catabolismului proteic.

j. Colesterolul și lipemia sunt crescute.

Explorări dinamice

a. Testul de inhibiție la Dexametazonă (2 zile x 2 mg) – cu dozarea cortizolului plasmatic, înainte și după administrarea Dexametazonei – valorile scad cu peste 50% în hipercorticismul reactiv.

b. Testul de inhibiție la Dexametazonă (2 zile x 8 mg)

Valorile scad cu 50% în hipercorticismele secundare (de cauză hipofizară) cu hiperplazie corticosuprarenală (evidențiază supresia hipercortizolemiei dependentă de ACTH-ul hipofizar).

Nu se produce inhibiția în cele de origine primară (tumorală), corticosuprarenală (independentă funcțională) și nici în cele paraneoplazice (nu posedă mecanism de feedback).

Explorarea funcției sexuale

a. Dozarea 17-cetosteroidelor (17-Cs) – se înregistrează valori crescute.

b. Cromatografia 17-Cs-3 fracțiuni – creșterea valorilor fracțiunilor 11-Oxi și DHA.

Explorarea tropilor hipofizari

a. Dozarea ACTH – valori crescute în adenomul bazofil hipofizar.

Apar valori excesive în sindromul Cushing paraneoplazic (carcinom bronșic sau pancreatic), iar cromatograma ACTH-ului evidențiază prevalența formelor polimere.

Se observă valori scăzute sau nedozabile în leziunea tumorală primară.

Apar valori scăzute în hipercorticismul iatrogen.

Examen complementare

a. Examenul morfologic al sângelui – frecvent se constată policitemie.

b. Examenul radiologic

Radiografia șei turcești: adenomul bazofil este de obicei mic și nu modifică diametrele șei. Tumorile mixte sunt voluminoase și pot modifica dimensiunea și conturul șei. Pot apărea semne radiologice de hipertensiune intracraniană.

Radiografia scheletului evidențiază osteoporoză, eventual fracturi, pseudartroze.

Valoarea diagnostică a semnelor clinice din hipercorticism în funcție de frecvența lor (Cushing, 1932; Liddle, 1981; Urbanic, 1982)

– obezitate	79 – 97%
– astenie musculară	39 – 90%
– hipertensiune arterială	74 – 87%
– modificări glicemice	39 – 90%
– tulburări sexuale	55 – 80%
– tulburări menstruale	55 – 80%
– virilism + acnee	64 – 81%
– pletoră	50 – 90%
– vergeturi	51 – 71%
– atrofie musculară	40 – 85%
– osteoporoză	40 – 50%
– peteșii, sufuziuni sanguine	22 – 68%
– tulburări psihice	31 – 86%
– edeme	28 – 60%
– colici renale (litiază)	19 – 22%
– hipertrofie clitoridiană	11 – 19%

Tratament

Obiective terapeutice

În principiu, tratamentul cortizolotoxicozei are drept scop:

- anularea excesului de hormoni corticoidi suprarenali, indiferent de sursă;
- eradicarea cauzelor inductoare;
- refacerea funcțională a adrenostatului;
- contracararea efectelor somatice, viscerale și metabolice rezultate;
- anularea sau diminuarea dependenței de terapia substitutivă.

Metode și mijloace terapeutice

Mijloacele terapeutice uzitate, chirurgicale sau medicamentoase, sunt individualizate în

funcție de: forma etiopatogenică, vârsta bolnavului, terenul maladiv preexistent, gravitatea complicațiilor.

Tratamentul cortizolotoxicozei cu hiperfuncție adrenală

A. Hiperfuncția adrenală primară

Terapia are drept obiective:

- a.** excluderea tumorii și totodată a excesului de hormoni adrenocorticali;
 - b.** combaterea insuficienței corticosuprarenale realizate iatrogen;
 - c.** refacerea suprarenalei controlaterale atrofiate prin supresie hipofizară bazofilă.
- a.** În leziunea primară corticosuprarenală prin adenom sau carcinom, indicația intervenției chirurgicale cu suprarenalectomie totală de partea afectată reprezintă regula.

Rareori, mai ales în formele maligne, se pot evidenția formațiuni tumorale bilaterale, primare sau metastatice, ce impun suprarenalectomia totală bilaterală.

Calea de abordare lombară sau abdominală este aleasă în funcție de precizia localizării tumorii, prezența sau nu a invaziei în țesuturile învecinate – ficat, pancreas, rinichi, splină –, ca și în funcție de experiența operatorului.

Se preferă suprarenalectomia totală și nu adenomectomia, datorită relativității diagnosticului intraoperator, macroscopic și histologic, între un proces malign și unul benign.

Rezultatele la distanță ale suprarenalectomiei chirurgicale sunt foarte bune după excluderea formațiunilor benigne și relative pentru cele maligne, din cauza procentului ridicat de recidive sau de metastaze endocrine funcțional active.

Suprarenalectomia poate fi precedată sau succedată de tratament medicamentos, care are drept scop anularea cortizolotoxicozei până la normalizarea cortizolemiei, cu inhibitori enzimatici ai biosintezei steroide.

Terapia medicamentoasă a cortizolotoxicozei cuprinde:

1. inhibitori ai steroidogenezei adrenale;
2. neuromodulatori ai eliberării de ACTH;
3. agenți blocați ai receptorului cortizolic.

1. Inhibitori ai steroidogenezei adrenale

Aminoglutetimid (Orimeten) – produs chimic ce anulează conversia colesterolului în pregnenolon, inhibând 20-22-desmolaza, deci anulează steroidogeneza, cu efect maxim în tumorile adrenale autonome și cu efect minim la nivelul țesutului normal sau în hiperplazie, deoarece efectele sale inhibitorii sunt anulate de secreția crescută a ACTH, ce va produce accentuarea hiperplaziei adrenale. Hiperplazia poate fi prevenită prin administrarea de dexametazonă sau de hidrocortizon care inhibă eliberarea de ACTH. Dozele folosite sunt de 1-3 g zi la adult sau de 0,7 g/m²/zi la copil. Folosirea îndelungată a aminoglutetimidei provoacă reacții adverse ca: inducerea și apariția gușii (acțiune oarecum inhibitoare și a biosintezei tiroidiene cu creșterea TSH-ului) și a dermatitelor maculare. Poate fi folosit singur sau asociat cu:

Metopyron (SU-4855, Metirapon) – inhibitor enzimatic al 11 β -hidroxilazei – blocând biosinteza steroidă în „amonte” de formarea corticosteronului și a cortizolului. Se administrează în doze individualizate, între 0,75 g și 4 g/zi. Tratamentul de durată cu metopyron, prin drenarea materialului steric pe calea sintezei de mineralocorticoizi (DOC) – și androgeni – prin inducerea unui sindrom adrenogenital iatrogen – mărește hipertensiunea arterială și exagerează sindromul de virilizare. Se utilizează și în scop diagnostic pentru aprecierea răspunsului secretor al ACTH, fiind un test fidel al evaluării funcționalității axului hipotalamo-hipofizo-adrenal.

Anularea preoperatorie a sintezei cortizolice – cortizolemie normală realizată după 6-14 zile de tratament – este benefică evoluției ulterioare a pacientului cu suprarenalectomie unilaterală, datorită amorsării hipotalamo-hipofizare cu debaracl de ACTH și efect trofic asupra adrenalei restante.

Ca tratament pregătitor intervenției chirurgicale sau în formele inoperabile datorită marasmului metabolic și visceral al bolnavului, precum și în cele cu metastaze locale sau la distanță, se uzitează suprarenalectomia chimică tranzitorie cu substanțe anticortizolice de sinteză și acțiune adrenolitică, cu acțiune selectivă, dar reversibilă, pe zona fasciculată și reticulată.

Se folosește :

Op'DDD [1. 1 diclor-2 (0-clorfenil)-2 (p-clorfenil) etan (Mitotan-Lizodren) – izomer al DDD-ului, are efect citostatic asupra celulei adrenocorticale, ducând la degenerarea mitocondriilor și la reducerea biosintezei cortizolului. În doze de 10-16 g/zi la adult sau de 10 g la 2 zile la copil, administrat săptămâni sau luni, duce la o normalizare stabilă a cortizolemiei. Dozele mai mari de 3 g/zi pot avea frecvent efecte nedorite: tulburări digestive – greață, vărsături, manifestări dispeptice –, tulburări, neurologice – confuzie, obnubilare, ataxie – ginecomastie, melanodermie.

Asocierea *Op'DDD* cu aminoglutetimida scade dozele terapeutice eficiente ale ambelor substanțe, mărește căderea cortizolică, crește toleranța și diminuează efectele adverse.

Ketoconazol (Nizoral), derivat de imidazol, antifungic cu spectru larg de acțiune, își exercită efectul anticortizolic prin:

- blocarea enzimelor citocrom P-450 și a C₁₇₋₂₀ liazelor la nivelul clivajului lanțului lateral al colesterolului;

- inhibă direct secreția de ACTH la dozele terapeutice.

Modul de acțiune îl impune în terapia adjuvantă a bolii Cushing, iar asociat cu aminoglutetimida constituie o alternativă în terapia sindromului Cushing în care chirurgia eșuează sau este contraindicată. Dozele eficiente se situează între 400-1.200 mg/zi. În terapia cu ketoconazol reacțiile adverse includ:

- disfuncția hepatică cu creșterea transaminazelor sau colestază;
- ginecomastia, scăderea libidoului, impotența (prin blocarea receptorilor androgenici);
- tulburări gastrointestinale, edeme, erupții cutanate etc.

Trilostan, derivat carbonitril, inhibitor selectiv al 3- β -hidroxisteroid dehidrogenazei. Este tranzitoriu eficient în boala Cushing și uneori util în controlul simptomelor excesului de cortizol în secreția ectopică de ACTH.

Etomidat, agent anestezic, derivat substituit al imidazolului inhibă enzimele citocrom P-450 (11 β -hidroxilaza) și complexul ce realizează clivajul lanțului lateral al colesterolului.

Cianoketona, un analog steroid cu 19 atomi de carbon, inhibă 3- β -hidroxisteroid dehidrogenaza. Acționează asupra tuturor țesuturilor steroidogenetice, și astfel reduce atât steroidogeneza adrenală, cât și sexoidogeneza gonadală.

2. Neuromodulatori ai eliberării de ACTH

Agenți antiserotoninerfici

- *Ciproheptadina*, antiserotoninerfic, antihistaminic și anticolinerfic, induce scăderea ACTH-ului la subiecții normali și modifică reglarea prin feedback a ACTH-ului la stimuli cum ar fi:

metiraponul, hipoglicemia indusă de insulină, testul la CRH. Dozele utilizate sunt de 16-32 mg/zi, în medie 24 mg/zi, minimum 3 săptămâni, doze ce normalizează ACTH-ul și consecutiv cortizolul la 15% dintre cazuri. Efectele adverse sunt: somnolența, hiperfagia, creșterea în greutate. Se studiază utilizarea unui agent antiserotoninerfic mai selectiv, metergolina, precum și a unui antagonist al receptorului serotoninic tip 2 – ritanserin. Rezultatele sunt însă neconcludente din cauza numărului redus de cazuri tratate.

Agoniști dopaminergici

- *Bromocriptina* a fost folosită pornind de la ideea că adenoamele corticotrope ACTH-secretante ar putea proveni și din celulele corticotrope reziduale de tip neurointermediar (20% dintre cazuri). Răspunsul la terapia cu bromocriptină, asupra nivelurilor de ACTH și consecutiv a celor de cortizol în boala Cushing, a fost pozitiv în aproximativ 40-50% dintre cazuri, dar numai în 20% dintre ele scăderea s-a situat în apropierea valorilor normale. Rezultatele sunt promițătoare numai când dozele depășesc 30-35 mg/zi (50 mg/zi) de bromocriptină. Această terapie induce o serie de efecte secundare precum: greață, vărsături, hipotensiune arterială, congestia mucoasei nazale, somnolență, tulburări psihice, astenie, tulburări digestive, aceste efecte adverse diminuându-se pe parcursul utilizării medicamentului.

Agoniști ai GABA

- *Valproatul de sodiu* este un antagonist al acidului aminobutiric, neurotransmițător cu rol inhibitor în eliberarea

ACTH prin blocarea eliberării hipotalamice de CRH, deci prin scăderea hipertoneiei întregului adrenostat. S-au raportat remisiuni în tratamentul bolii Cushing.

Octreotid (Sandostatin, SMS201-995), analog al somatostatinei, în doze de 0,4-1,2 mg/zi s.c. timp de 40 de zile, a scăzut nivelurile plasmatiche ale ACTH-ului și cortizolului la 10% dintre cazuri.

3. Blocanți ai receptorului glucocorticoid

Mifepriston – RU 486 reprezintă un antagonist al receptorului de progesteron și glucocorticoid, dozele de blocaj ale receptorilor glucocorticoizi fiind mult mai mari. S-a descris ameliorarea simptomatologiei la doze de 5-20 mg/kgc/zi, cu o rapidă compensare a tulburărilor neuropsihice ce caracterizează psihosindromul din cortizolotoxicoză. Este un medicament eficace, dar blochează și glucocorticoizii exogeni, de aceea este dificil de monitorizat, fiind necesară urmărirea eficacității pe termen lung.

b) Suprarenalectomia chirurgicală sau chimică este însoțită și urmată de tratament cortizolic substitutiv, inițial masiv, în timp moderat, până la doza de întreținere, pentru a evita instalarea crizei de insuficiență adrenală acută, consecință a:

- anulării bruște a excesului de cortizol;
- atrofiei glandei controlaterale prin blocaj prelungit al ACTH-ului hipofizar;
- actului operator în sine.

c) Refacerea spontană morfofuncțională a glandei controlaterale atrofiate necesită o perioadă îndelungată, de 1-2 ani, perioadă în care se realizează deblocarea hipofizară și reabilitarea adrenală.

Datorită acestui fapt, tratamentul masiv cortizolic, inițial cu hemisuccinat de hidro-cortizon, se continuă cu doze treptat descrescând de *hidrocortizon*, *9 α -fluorohidrocortizon*, *prednison* etc., dublat de stimulări periodice, la 3-4 săptămâni, cu ACTH sau ACTH sintetic – *Synacten* sau *Cortrosyn*.

B. Hiperfuncția adrenală secundară

Terapia are următoarele obiective:

- anularea surselor hipotalamo-hipofizare, ectopice sau iatrogene cu CRH și/sau ACTH;
- combaterea hiperplaziei adrenale bilaterale induse;
- suplerea insuficienței adrenale cronice realizate.

Formele secundare ale cortizolotoxicozei beneficiază de terapie asemănătoare, dar cu mici particularități ce decurg din modul de anulare a surselor de stimulatori adrenali de tip CRH și/sau ACTH, particularități asupra cărora vom insista, restul datelor fiind asemănătoare cu cele din capitolul *Terapia adenomului bazofil și a sindromului Nelson* (vezi capitolul *Tumori hipofizare*).

Hipercorticismul realizat prin CRH și/sau ACTH ectopic este consecința hipersecreției acestora de către tumori cu localizări multiple, uneori greu de diagnosticat: timice, bronșice, pulmonare, intestinale, pancreatice etc., tumori cu caracter malign și capacitate mare de diseminare, care din punct de vedere clinic îmbină simptomatologia tumorii „mamă” și a hipercorticismului hiperplazic.

Tabloul hormonal este asemănător celui din hipercorticismul din adenomul bazofil hipofizar, de care diferă prin:

- ACTH excesiv – cromatografic, excesul este dat de big-ACTH (caracteristic

formelor ectopice), și nu de ACTH-monomer (caracteristic formelor hipotalamo-hipofizare), care, din contră, este scăzut sau anulat prin supresia dată de excesul de cortizol;

- alcaloză hipokaliemică;
- absența răspunsului la proba de depresie tip Lidle.

Terapeutic, la schema cunoscută din hiper-cortizolismul hiperplazic (boala Cushing) se adaugă distrucția chirurgicală, chimică sau cu izotopi, totală sau parțială a tumorii secretante (ACTH, CRH) și a eventualelor formațiuni metastatice. Posibilitatea distrucției globale este incertă, fapt ce motivează persistența surselor de ACTH sau CRH, în alte proporții, și totodată prognosticul mult mai grav al acestei forme de cortizolotoxicoză.

Excluderea din economia organismului a surselor ectopice de stimulatori adrenali poate fi urmată de fenomene de tipul insuficienței cortizolice centrale (prin minusul de ACTH hipofizar) ce impun terapia necesară.

Terapia radicală menționată este precedată și însoțită de combaterea anormalităților electrolitice prin administrare de:

Spironolactonă (antialdosteronic) în doze de 600-800 mg/zi asociată cu: *Clorura de potasiu* – 1,5-2 g pe zi, doze ajustabile prin normalizarea kaliemiei.

Hipercorticismul ACTH indus iatrogen este anulat de renunțarea la acest tip de medicație, timpul de normalizare a datelor clinice și de laborator fiind direct proporțional cu durata terapiei și cu gradul de inducere a hiperplaziei adrenale.

Hipercorticismul benign reactiv sau de însoțire, realizat prin inducerea funcțională a hipertoniiei hipotalamo-hipofizare de factori exogeni ca: stres, supraalimentație, efort fizic,

alcool etc. sau endogen: hiperinsulinism funcțional, obezitate, pubertate etc., se corectează ușor prin regim alimentar hipocaloric, hipoglicemic, evitarea factorilor stresanți, anorexigene, hormoni tiroidieni în doze medii etc.

Rareori este necesar un tratament discontinuu, limitat în timp, cu doze minime de dexametazonă – *Superprednol*. Menționăm că este forma cu răspuns pozitiv la proba de supresie 2 x 2 mg dexametazonă. Tratamentul își are acoperirea în evitarea tulburărilor metabolice (ale homeostatului glucidic și lipidic) și a celor vasculare.

Tratamentul cortizolotoxicozei fără hiperfuncție adrenală

Forma iatrogenă de hipercorticism indus prin administrarea în scop terapeutic sau necontrolat a glucocorticoizilor prezintă un tablou clinic zgomotos, cu exacerbarea sindromului distructiv proteic, rezistență scăzută la infecții, cataractă, glaucom, frecvență crescută a pancreatitelor, hipertensiune intracraniană (pseudosindrom tumoral cerebral) etc., un tablou hormonal asemănător insuficienței cronice adrenale primare, și atrofie adrenală bilaterală.

Evitarea sau reducerea acestor fenomene poate fi realizată prin:

- terapie corticoidă discontinuă, nesupresivă asupra etajelor hipotalamo-hipofizar (sub 20 mg de prednison pe zi);
- folosirea dozelor terapeutice minime cortizolice necesare combaterii procesului morbid primar și folosirea medicației adjuvante capabilă să reducă corticoterapia.

Pentru dozele foarte mari, reducerea la nivelul substituției suprarenale **trebuie** făcută gradat, într-un interval de două-trei săptămâni, pentru a evita sindromul de privare cortizolică cu febră excesivă, cu arterită generalizată.

Substituția corticoidă, la rândul ei, trebuie redusă treptat și lent, în circa 6-12 luni, pentru a da posibilitatea corticosuprarenalei să-și reia funcția și pentru a evita insuficiența ei;

- folosirea intermitentă de ACTH sau ACTH sintetici – *Synacten*, *Cortrosyn* – 1 mg i. m., la 2-3 săptămâni, în scopul menținerii în condiții de cvasitroficitate normală a corticosuprarenalei și pentru a evita atrofia ei;
- indicarea unui regim alimentar strict pentru a diminua procesul de vulnerabilitate metabolică indus de corticoizi,

caracterizat prin distrucție proteică masivă și hiperglicemie. Dieta trebuie să conțină cel puțin 1 g de proteină pe kilogram corp, iar hidratarea de carbon trebuie evitată.

Reducerea toleranței la glucide poate persista și după eliminarea excesului de glucocorticoizi, hiperglicemia instalată necesitând tratament insulinar.

- introducerea anabolizantelor este adesea necesară, acompaniind regimul hiperproteic: *Decadurabolin*, *Decanofort*, *Steranabol* etc., în doze de 25-50 mg lunar.

SINDROMUL SUPRARENOGENITAL

Sindromul suprarenogenital este expresia tulburărilor calitative și cantitative ale biosintezei hormonilor androgeni, având origine în zona reticulată adrenală. Excesul de androgeni suprarenali poate apărea în orice moment al evoluției individului și, în funcție de acest element, antrenează modificări caracteristice. Vârsta de la debut și tipul de leziune conturează formele clinice de sindrom adrenogenital: congenital – prin hiperplazie suprarenală – și dobândit – în special prin tumoare și rareori prin hiperplazia zonei reticulate.

Etiopatogenie

Sindromul adrenogenital congenital (hiperplazia congenitală virilizantă) recunoaște etiologic un deficit enzimatic genetic, care determină modificări în biosinteza hormonilor corticosuprarenali. În mod normal, în corticosuprarenală, intermediarii sterolici sunt dirijați pe trei căi de biosinteză diferite: a mineralocorticoizilor, a glucocorticoizilor și a androgenilor. Un blocaj enzimatic survenit pe calea gluco- și/sau mineralocorticoizilor drenează întreaga biosinteză pe calea rămasă liberă – cea a androgenilor.

Anularea sau diminuarea sintezei de cortizol – factorul decisiv de control prin feedback

al secreției de ACTH – va duce la hipersecreția hormonului corticotrop, având ca urmare hiperplazia bilaterală a reticulatei adrenale și activarea sintezei pe calea androgenilor.

Gradul de virilizare în aceste enzimopatii este direct proporțional atât cu cantitatea de androgeni livrați economiei organismului, cât și cu momentul în care excesul de androgeni începe să acționeze asupra structurilor sexualizabile. Această acțiune începe întotdeauna după diferențierea organelor genitale interne, interesând diferențierea organelor genitale externe – între luna a III-a și a V-a de viață embrionară. Menționăm că funcția adrenocorticală își ocupă locul în sistemul de integrare al organismului după luna a III-a de viață intrauterină, iar după luna a V-a rămâne receptiv androgenizării doar clitorisul.

Forme etiopatogenice: în raport cu deficitul enzimatic se descriu:

- a. forma virilizantă pură – prin deficit parțial de 21-hidroxilază;
- b. forma cu virilism și pierdere de sare, prin:
 - deficit masiv de 21-hidroxilază;
 - deficit de 3 β -ol-dehidrogenază;
- c. forma cu virilism și hipertensiune arterială – prin deficit de 11 β -hidroxilază.

Deficitul total de 21-hidroxilază: – enzimă care catalizează conversia 17 α -hidroxiprogesteronului în 11-deoxicortizol (calea sintezei cortizolice) și a progesteronului în 11-deoxicorticosteron (calea biosintezei aldosteronice) – este cea mai frecventă anomalie enzimatică a biosintezei steroidale (85-90%), frecvența sa fiind de 1/5000-1/15000 nou-născuți vii. Stimularea excesivă a adrenalelor prin ACTH în condițiile deficitului 21-hidroxilazei este urmată de sinteza în exces a unor precursori – printre care 17 α -hidroxiprogesteron – care vor fi deviați pe calea sintezei de androgeni. Ca urmare, sunt sintetizate cantități excesive de DHEA, androstendion și testosteron și cresc eliminările urinare de 17-cetosteroizi. Absența cortizolului determină hipersecreție compensatoare de ACTH, care explică hiperplazia adrenalelor.

În aproximativ 2/3 din cazuri secreția de aldosteron este menținută și, în consecință, nu există pierderi aparente de sodiu. În aceste cazuri, sindromul deficitului de sare este discret sau chiar latent, putând fi evidențiat doar prin probe dinamice sau accidental, cu ocazia unor deshidratări acute, infecții, intervenții chirurgicale sau ca urmare a tratamentului cu ACTH.

La aproximativ 1/3 din pacienți, deficitul enzimatic afectează și zona glomerulară, producându-se astfel și un deficit al secreției de aldosteron, care are ca rezultat un sindrom de depleție de sare, cu hiponatremie, hiperkaliemie, deshidratare, hipotensiune, tahicardie și hiperreninemie compensatoare.

Deficitul parțial de 21-hidroxilază – în care se sintetizează cantități mici sau moderate de gluco- și mineralocorticoizi se

manifestă clinic doar prin virilizare, iar forma deficitului de 21-hidroxilază cu expresie tardivă a fost raportată la femei cu virilizare postpubertară, fără nici un semn de masculinizare fetală și prezentând niveluri crescute de 17-hidroxiprogesteron.

Deficitul de 11 β -hidroxilază – enzima care catalizează conversia 11-deoxicortizolului în cortizol și a 11-deoxicorticosteronului în corticosteron – este o formă rară de sindrom adrenogenital, răspunzătoare de 5% dintre hiperplaziile adrenale congenitale. Blocajul enzimatic are ca urmare scăderea producției de cortizol, cu creșterea compensatoare a secreției de ACTH și stimularea sintezei de 11-deoxicortizol, DOC și androgeni. Eliminările urinare de tetrahidrocortizol și tetrahidrocortizon sunt diminuate, iar cele de 11-deoxi și 17-cetosteroizi sunt crescute. Sinteza și concentrația plasmatică a aldosteronului sunt reduse din cauza supresiei reninei de către excesul de DOC – precursor cu activitate mineralocorticoidă.

Deficitul de 3 β -hidroxisteroid dehidrogenază – enzimă care catalizează dehidrogenarea grupului 3 β -hidroxil al L5-steroidilor facilitând acțiunea izomerazei prin care legătura L5 este mutată în poziția L4 – a fost descris de Bongiovani în 1962. Deficitul enzimei blochează conversia L5-pregnenolonului în progesteron, a 17-hidroxipregnenolonului în 17-hidroxiprogesteron și a DHEA în androstendion, ceea ce va avea ca urmare absența mineralo- și glucocorticoizilor. Deoarece deficitul enzimatic este prezent atât în celulele adrenale cât și în gonade, nu se sintetizează nici testosteron, în schimb crește producția precursorilor 5-en-pregnenolon, 17-hidroxipregnenolon și DHEA.

– deficitul de 21 hidroxilază este transmis autozomal recesiv legat de complexul

- major de histocompatibilitate situat pe brațul scurt al cromozomului 6. Există o predispoziție de a apărea dezechilibrul de linkaj în condițiile unui HLA B 14, B 35, Bw 47, B 51 și Bw 60; genomul uman conține două gene pentru 21 hidroxilază, A și B, gena B codificând enzima funcțională; mecanismele implicate în apariția deficitului enzimatic sunt: deleția genică, conversia genică, mutații punctiforme genice care se suprapun pe o genă anormală moștenită;
- deficitul de 11 β hidroxilază este transmis autozomal recesiv de o modificare a genei acestei enzime situată pe cromozomul 8.
 - deficitul de 3 β -ol- de hidrogenază este transmis, de asemenea, autozomal recesiv.

Sexoizii eliberați în exces pot fi:

- androgeni;
- estrogeni.

Semiologie clinică

Excesul de sexoizi suprarenali produce o sexualizare falsă (pseudosexualizare), deoarece sexualizarea se face prin factori care nu aparțin axului normal de funcționalitate gonadală (hipotalamus-hipofiză-gonadă).

În funcție de sexul asupra căruia acționează sexoizii CSR, se pot contura următoarele forme clinice:

- pseudosexualizare izosexuală, dacă sexoizii sunt în consens cu sexul fundamental (genetic și gonadal);
- pseudosexualizare heterosexuală (PSH), dacă sexoizii sunt în discordanță (de gen contrar) sexului fundamental.

Pseudosexualizările heterosexuale sunt de fapt intersexualități sau pseudohermafrodi-

<i>Hormoni</i>	<i>Mascul</i>	<i>Femelă</i>
androgeni	pseudosexualizare izosexuală	pseudosexualizare heterosexuală
estrogeni	pseudosexualizare heterosexuală	pseudosexualizare izosexuală

tisme, cu specificare de masculine sau feminine, în funcție de sexul afectat.

Pseudosexualizarea produsă de sexoizii CSR depinde și de momentul acțiunii lor:

Acționând de timpuriu, ei determină pseudosexualizare *precoce*, denumită pseudopubertate precoce, care, firește, poate fi izosexuală sau heterosexuală.

Pseudopubertatea precoce heterosexuală ia în acest caz aspecte clinice de intersexualitate majoră, cu modificări importante ale dispozițiilor sexuale;

Acționând *tardiv* se produce:

- intensificarea sexualizării normale, dacă prelucrarea este făcută de hormoni izosexuali;
- intersexualitatea atenuată, dezvoltarea unor elemente mai mult sau mai puțin discrete de intersexualitate.

Sinonimul sindromului suprarenogenital este sindromul adrenogenital.

Formele clinice ale sindromului sunt în funcție de tipul sexoizilor secretați în exces, sexul cromozomogonadal al bolnavului, momentul prelucrării organismului, asocierea cu alte dereglări produse.

Sindromul suprarenogenital congenital

Hiperandrogenizarea prin hiperplazia congenitală a suprarenalei este forma cea mai frecventă. Este consecința unor deficite enzimatice care induc un sindrom comun tuturor formelor – *sindromul de androgenizare* și, asociat acestuia, un *sindrom particular* fiecărei forme de enzimopatie.

Sindromul de androgenizare

Efectul clinic al androgenizării este diferit, după cum sexul fundamental afectat este feminin sau masculin.

La fetiță, androgenizarea efectuându-se în timpul structuralizării organelor genitale, feminizarea lor va fi modificată și orientată spre masculinizare. Sunt influențate numai structurile care primesc influența androgenilor prin circulația generală, deci structurile care se formează din elementele sinusului urogenital și din mugurii sexuali, în speță organele genitale externe. Menționăm faptul că funcționalitatea adrenală fetală devine manifestă după trei luni de viață intrauterină, moment când structurile genitale interne au fost deja definitive. În consecință, apar intersexualități ce pot fi clasificate astfel:

tipul I – apropiat de aspectul feminin normal, dar cu hipertrofie clitoridiană;

tipul II – clitoris hipertrofiat, vestibul în pânle, în care vaginul și uretra se deschid prin orificii separate;

tipul III – clitoris peniform, hipospadias peno-scotal, sinus urogenital, labii mari cu aspect scrotal, separate;

tipul IV – penis cu hipospadias penian, vestigii de sinus urogenital, labio-scrot;

tipul V – apropiat de tipul masculin normal (virilizare completă), dar cu labii sudate median, formează scrotul lipsit de conținut.

După naștere, către vârsta de 3-4 ani apar și celelalte semne ale sexualizării precoce:

- creșterea accelerată, urmată însă de oprirea timpurie;
- apariția și dezvoltarea precoce a pubertății, dar a unor elemente de sexualizare masculină: piloziatie pubiană de tip masculin, îngroșarea vocii, acnee, dezvoltarea musculaturii etc. Caracterile sexuale feminine nu se dezvoltă: sânii nu se formează, menstrele nu apar.

La fetiță, sindromul de hiperandrogenizare congenitală dezvoltă deci o sexualizare precoce heterosexuală sau, altfel spus, o intersexualitate feminină, un pseudohermafroditism feminin.

La băiat, androgenizarea congenitală determină o sexualizare precoce izosexuală, caracterizată prin:

- la naștere: eventual penis hipertrofiat și hiperpigmentarea zonei genitale.
- către vârsta de 3-4 ani: accelerarea creșterii cu oprire precoce;
- dezvoltarea precoce a penisului, a piloziității de tip masculin, îngroșarea vocii, acnee, dezvoltarea musculaturii etc.

Testiculele rămân însă mici, iar ejaculatul și spermatogeneza lipsesc.

Sindroame particulare enzimatice

Deficitul de 21-hidroxilază este responsabil de 85-90% dintre cazurile cu hiperplazie congenitală adrenală. În funcție de intensitatea deficitului enzimatic sau de momentul exprimării clinice, se conturează semiologic următoarele forme:

a. Hiperplazia virilizantă pură – prin deficit parțial de 21-hidroxilază – având ca expresie clinică sindromul congenital de hiperandrogenizare descris mai sus.

b. Hiperplazia virilizantă cu pierderea de sare – prin deficit total de 21-hidroxilază (tipul II sau sindromul Debré-Fidiger) – care asociază sindromul de androgenizare, insuficiența totală gluco- și mineralo-corticoidă manifestată prin: vărsături incoercibile, diaree, refuzul de a se alimenta, pierderea în greutate care duce la deshidratare acută cu: colaps circulator, tahicardie (puls rapid, mic, neregulat), transpirații profuze, moarte. Poate apărea hiperpigmentarea tegumentelor de tip addisonian (exces de ACTH). Semnele clinice debutează la 2-3 săptămâni după naștere și mai târziu la copiii hrăniți la sân, cu paroxism înainte de împlinirea vârstei de 7 săptămâni, interesând mai frecvent sexul feminin (tripu). Se citează mai multe cazuri în aceeași familie. În caz de supraviețuire, se ameliorează după vârsta de 2-3 ani, crizele acute răbindu-se, iar manifestările tardive fiind prezente doar la stresuri.

c. Sindromul de virilizare cu manifestare postpuberală – prin deficit parțial de 21-hidroxilază, cu expresie tardivă.

Clinic, se observă elemente minore de virilizare, etiologia fiind confirmată doar de laborator prin nivelurile excesive de 17-OH progesteron.

Deficitul de 11-hidroxilază sau hiperplazia congenitală adrenală cu hipertensiune arterială – tip III asociază sindromului de androgenizare hipertensiunea arterială, consecință a retenției hidrosaline pe care o produce excesul de DOC.

Hipertensiunea arterială nestabilă, frecvent moderată, se manifestă la vârsta adolescenței sau la adult, excepțional între vârsta de 1 și 12 ani, iar sub un an nu a fost semnalată.

La copii nu apare decompensare cardiacă, tardiv însă HTA poate fi însoțită de accidente vasculare cerebrale. Se semnalează manifestări hipoglicemice legate de perturbarea sintezei de cortizol.

Deficitul (sau absența) 3β-ol-dehidrogenază (tip IV sau sindromul Bongiovani), asociază androgenizării un sindrom sever de pierdere de sare, cu moartea copilului, adesea sub vârsta de un an, prin insuficiență corticosuprarenală acută.

Androgenizarea moderată este semnalată doar la fete; la băieți minusul enzimatic antrenând și deficiența biosintezei testiculare, produce fenomene de feminizare a organelor genitale externe, pseudohermafroditism masculin.

Sindromul suprarenogenital dobândit

Sindromul adrenogenital dobândit este produs de hiperplazia zonei reticulate sau de tumori androgenizante de suprarenală și se manifestă clinic diferit, în funcție de momentul invaziei androgene asupra organismului.

1. Sindromul adrenogenital prepuberal se caracterizează prin manifestări clinice asemănătoare cu cele din forma congenitală, manifestări ce sunt rezultatul sindromului de virilizare.

2. Sindromul adrenogenital postpuberal este consecința tumorilor zonei reticulate a corticosuprarenalei și mai rar a hiperplaziei acestei zone apărute după ce s-a definitivat sexualizarea pubertară.

1. Sindromul suprarenogenital prepuberal

Manifestările clinice fiind asemănătoare, vom descrie atât tulburările apărute în prima copilărie a formei congenitale, cât și pe cele din forma dobândită, prepuberală.

Elementele clinice sunt rezultatul sindromului de virilizare somatică și a tulburărilor de creștere.

La sexul femeiesc

De la naștere sau din momentul debutului, constatăm virilizare activă, intensă și permanentă, care modifică aspectul bolnavei în sens masculin:

- androgenizarea scheletului cu protuberanțe, reliefuri și muchii bine reliefate;
- diametrul biacromial egal sau mai mare decât cel bitrohanterian;
- la început copilul crește exagerat peste media vârstei; în final, cartilajele de creștere se închid precoce și survine maturitatea osoasă rapidă, cu rezultatul său, hipotrofia staturală, nanismul hiperandrogenic;
- musculatura este bine reprezentată, reliefată, masivă, forța musculară crește;
- tegumentele groase, seboreice, își pierd elasticitatea;
- acnee, uneori severă, cu arie mare de răspândire pe față, presternal, spate, fese;
- pilozitatea îmbracă aspect android ca topografie și calitate;
- pilozitatea pubiană se instalează de timpuriu, de la vârsta de 2-3 ani, cu topografie romboidă;
- apare pilozitate pe față (buza superioară, menton, obraz, gât), torace (presternal), linia albă, membre;
- firul de păr este gros, rezistent, ondulat, închis la culoare;
- vocea este modificată, baritonă;
- ajung și depășesc vârsta presupusă a pubertății, fără ca sânii să se dezvolte;

- menarha nu apare;
- inteligența este normală.

Din cauza morfologiei dizgrațioase – prin tulburările procesului de creștere și sindromul de androgenizare – apar tulburări psihice, uneori severe, de la nevroze banale, complexe de frustrare, tendință la izolare, la tentative de suicid. Tulburările clinice descrise pot fi încadrate în tabloul pseudopubertății precoce heterosexuale.

La sexul bărbătesc

Pe lângă elementele de masculinizare precoce și intensă a scheletului, musculaturii, pilozității, vocii și tulburările de creștere cu nanism hiperandrogenic, se mai pot descrie:

- creșterea dimensiunilor penisului – macropenie;
- hiperpigmentarea zonei genitale;
- scrotul faldurat și hiperpigmentat;
- testiculele sunt și rămân de dimensiuni foarte mici, cu sensibilitate diminuată;
- de timpuriu apar erecții și preocupări sexuale;
- nu apare spermatogeneza.

Se conturează o pseudopubertate precoce izosexuală.

Sindromul suprarrenogenital postpuberal (Apert-Gallais)

La sexul femeiesc

La sexul femeiesc sindromul este mai frecvent și poate apărea oricând, de la pubertate până la menopauză, ca o consecință îndeosebi a tumorilor zonei reticulate, mai rar a hiperplaziei acestei zone.

Tabloul clinic este rezultatul a două procese ce caracterizează boala: în primul rând

defeminizarea elementelor câștigate prin sexualizarea pubertară și, în al doilea rând, masculinizarea (fig. 156).

Elemente de defeminizare:

- neregularitatea ritmului menstrual, spaniomenoree;
- amenoree secundară;
- diminuarea volumului glandelor mamare, cu topirea țesutului adipos și dispariția țesutului glandular – în final aspectul devine atrofic;
- dispariția adipozității din jurul centurilor, în special a celei pelviene și fesiere;
- hipoplazia labiilor;
- hipoplazia organelor genitale interne;
- sterilitatea secundară.

Elemente de masculinizare (de virilizare):

- apariția pilozității pe zone topografice masculine (față, gât, presternal, linia albă);
- accentuarea pilozității pe zone normale sexului;
- modificarea calității firului de păr, ce devine gros, lucios, ondulat, închis la culoare;
- tegumentele devin seboreice;
- apariția acneei pe față, torace, spate;
- căderea părului de pe cap, mărimea golfurilor frontale și apariția alopeciei;
- îngroșarea vocii, care devine baritonă;
- dezvoltarea și reliefația musculaturii;
- hipertrofia clitorisului;
- pigmentarea labiilor mari, ce iau un aspect scrotal.

Pe lângă elementele enumerate, apar tulburări neurocomportamentale ca: agresivitate, spirit de comandă, inițiativă sexuală etc.

Uneori apar tulburări depresive, consecință a aspectului dizarmonic.

Semnalăm forma Achard-Thiery – „diabetul femeilor cu barbă” –, care apare de obicei la menopauză; în acest caz, în afară de tulburările descrise anterior se asociază și modificări ale homeostatului glicemic – până la diabet zaharat. Alopecia este frecventă.

La sexul bărbătesc

Sindromul suprarenogenital postpuberal este rar.

Excesul de androgeni suprarenali nu produce, așa cum ne-am așteptat, accentuarea virilității, ci diminuarea sa, cu astenie fizică și psihică, scăderea potenței sexuale, până la impotență. Explicația este dată de capacitatea virilizantă mult mai scăzută a hormonilor

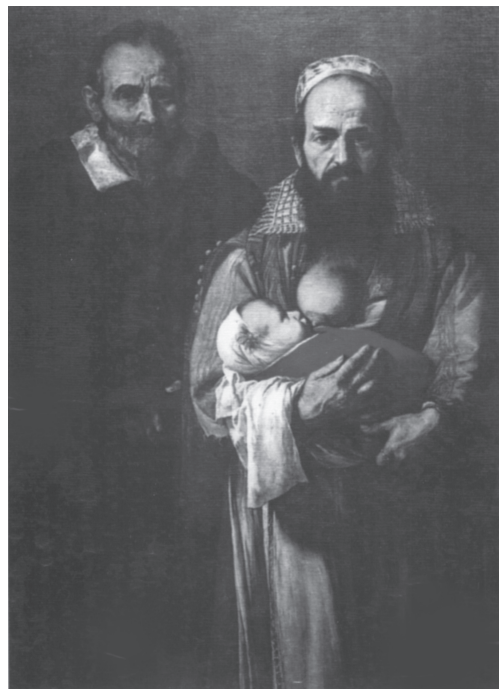


Fig. 156. „Femeia cu barbă” – tablou al celebrului pictor spaniol Ribera.

androgeni suprarenali față de cei testiculari, care, în aceste cazuri, sunt scăzuți prin blocarea gonadotrofinelor hipofizare de către androgenii suprarenali.

În cazul tumorilor feminizante ale corticosuprarenalei, la bărbat, apar semne de demasculinizare însoțite de elemente de feminizare:

- ginecomastie uni- sau bilaterală, uneori bine reprezentată;
- rărirea până la dispariție a pilozității faciale și corporale;
- obezitatea îmbracă topografie ginoidă;
- hipotrofia penisului;
- atrofie testiculară;
- dispariția libidoului, erecției și ejaculării;
- instalarea impotenței sexuale;
- tulburări de spermatogeneză cu sterilitate secundară.

Semiologia de laborator

Probe statice

Natriul în sânge este scăzut, iar în urină foarte crescut în formele hiperplazice cu pierdere de sare. Valorile sunt inverse în formele cu hipertensiune arterială.

Clorul urmează variațiile sodiului. Dozarea urinară a NaCl orientează diagnosticul în formele cu salinurie.

Potasiul în sânge crește în formele cu pierdere de sare.

Glicemia se află la limita inferioară sau chiar scade prin minusul cortizolic, în formele hiperplazice congenitale.

17-OH progesteronul plasmatic crește adesea excesiv, steroid imediat precursor 21-hidroxilării.

17-Cs totali urinari au valori crescute în formele hiperplazice și excesive în formele tumorale.

17-Cs-3 fracțiuni fracțiunea DHA (androgeni suprarenali) sunt crescuți, atât ca valoare absolută, cât și ca proporție (normal 1/3 din total).

Pregnandiolul este semnificativ crescut.

Cortizolul plasmatic are valori scăzute.

17-OH urinari înregistrează valori scăzute.

Tetrahidroderivatul DOC și tetrahidroderivatul S, metaboliți urinari ai deoxicorticosteronului și ai 11-deoxicortizolului, prezintă valori ridicate în forma de virilizare cu HTA.

ACTH plasmatic este foarte crescut. *Aldosteronul* este scăzut în formele cu pierdere de sare.

Probe dinamice

a. Stimularea ACTH (sau Cortrosyn) cu dozarea 17-Cs, 17-OH, cortizolului plasmatic, 17-Cs-3 fracțiuni de bază și după stimulare, arată o creștere a 17-Cs, fără modificarea 17-OH și cortizolului plasmatic, în formele hiperplazice, și creșterea 17-OH și cortizolului plasmatic, fără modificarea 17-Cs (care deja bazal sunt excesivi) în cele tumorale.

b. Inhibiția cu Dexametazonă (cu dozarea 17-Cs înainte și după inhibiție) evidențiază scăderea cu peste 54% a 17-Cs în formele hiperplazice și absența răspunsului în formele tumorale.

c. Testul la lizin-vasopresină evidențiază o hiperfuncție excesivă corticotropă (în formele congenitale).

Explorări ce evidențiază sediul tumorii

- retroperitoneumopertoneul;
- scintigrafia suprarenală;
- ultrasonograma;
- arteriografia.

Tratamentul sindromului adrenogenital

În sindromul adrenogenital tratamentul se va individualiza în funcție de forma clinică (congenitală sau dobândită) și va avea următoarele obiective:

- anularea androgentoxicozei;
- eradicarea cauzelor inductoare;
- reabilitarea somato-psihică.

Tratamentul hiperplaziei congenitale a cortexului adrenal

Are drept scop:

- substituția deficitului de hormoni steroizi, minerali și/sau glucocorticoizi;
- supresia excesului de ACTH indus de minusul cortizolic;
- corectarea organelor genitale externe;
- ameliorarea creșterii staturale.

a) Deficitul de 21-hidroxilază – obiectivele terapeutice se realizează în mare prin substituția cu glucocorticoizi care, prin normalizarea cortizolului circulant, antrenează supresia excesului secreției de ACTH cu diminuarea până la anulare a biosintezei de androgeni și totodată a stimulării trofice a cortexului adrenal, generatoare a hiperplaziei.

Substituția de elecție se face cu:

Hidrocortizon (Cortizol) în doze de atac –10-15 zile –, cca 30 mg/m² de suprafață corporală/zi, apoi doze de întreținere de 18-25 mg/m²/zi.

Ținând seama că suprafața corporală a nou-născutului este de aproximativ 0,25m², doza de 5-7,5 mg de hidrocortizon/zi, administrată în 3 prize, este suficientă – prize

repetate la 8 ore, nerespectând ritmul circadian datorită instalării sale tardive, după vârsta de 2-3 ani. Excepțional, în blocajele severe cu minus cortizolic major, calea de administrare este intramusculară, pentru echilibrarea bolnavului; se continuă apoi cu administrarea orală.

Folosirea dexametazonei – *Superprednol* – are avantajul frenării rapide și profunde a secreției hipofizare de ACTH, dar proprietățile sale de inhibare a creșterii și de asigurare a unei substituții de eficiență medie îi limitează utilizarea sau îl recomandă ca terapie alternantă cu alt corticoid.

Dozele folosite la copilul mic sunt de 1-2 mg/zi, administrate seara, la culcare.

În deficitul parțial de 21-hidroxilază cu expresie clinică tardivă – la pubertate sau la adult – dexametazonul poate constitui un tratament eficient în doze de 0,5-1 mg/zi (prin acțiunea sa inhibitorie hipofizară).

Produse similare: *Decadron, Dectanyl etc.*

Administrarea de hidrocortizon – *Prednison* – este benefică datorită acțiunii sale substitutive cortizolice, dar deficitară ca inhibitor corticotrop, fapt ce îi restrânge folosirea. Doze: 7,5-15 mg/zi.

Produse similare: *Ultracorten, Delta-cortene etc.*

Se preconizează tratamentul prenatal al deficienței de 21-hidroxilază prin administrarea de hidrocortizon sau dexametazon mamei, raportându-se diminuarea până la anulare a virilizării morfofuncționale a fătului. Metoda este în stadiu experimental, încă nefiind clare efectele ei extragenitale, în special neurologice.

În formele severe, la subiecții foarte tineri cu sindrom de pierdere de sare, tratamentului

cortizolic i se adaugă și substituția cu mineralocorticoizi, în doze ajustabile, direct proporționale cu reechilibrarea electrolitică.

Eficiență maximă se realizează cu 9 α -fluorohidrocortizon – *Astonin sau Florinef* – în doze zilnice, între 25 și 200 μ g, administrate în două prize. În absența sa, se pot utiliza derivați DOC (*Mincortid*) 5-10 mg la 2-3 zile; adesea apar fenomene de supradozaj cu retenție hidrică și creșteri ale tensiunii arteriale, fenomene ce impun distanțarea administrării dozelor.

Când pierderile de sare sunt masive, în special la subiecții sub vârsta de 2 ani, devine necesară suplimentarea regimului normosodat cu 2-4 g de NaCl pe zi.

Deficitul sever de 21-hidroxilază, frecvent în primele 18-24 luni și regresiv pe măsura creșterii în vârstă, poate evolua cu crize de insuficiență corticosuprarenală acută, prognosticul acestor bolnavi fiind direct proporțional cu numărul crizelor avute. Astfel, prevenirea accidentului acut devine o prioritate prin:

- adaptarea rapidă, permanentă a dozelor substitutive, și anume dublarea sau triplarea lor, în caz de traumatisme, infecții (în special urinare, frecvente din cauza ambiguității genitale a acestor bolnavi), intervenții chirurgicale minime (extracție dentară etc.), oboșală, vaccinări, boli contagioase;
- în caz de tulburări digestive cu deshidratare și pierdere de electroliți, se trece imediat la administrarea cortizolului intramuscular sau intravenos;
- existența unei cărți și a unei truse de urgență cunoscută și ușor manevrabilă de medic, familie, bolnav, atunci când este cazul.

În caz de accident acut de carență cortizolică, se administrează intravenos (în perfuzie normosalină cu glucoză 5-10% aproximativ 120 ml/kilocorp/zi, în primele 2 ore necesitând o treime din cantitatea totală), 100 mg *Hidrocortizon hemisuccinat* inițial, doză repetabilă la fiecare 8-10 ore.

Asocierea mineralocorticoizilor este necesară numai când doza de 300-400 mg de hemisuccinat nu reușește să înlocuiască efectul lor. După ce starea bolnavului se ameliorează, dozele se pot reduce în fiecare zi cu circa o treime din cantitățile zilei precedente, până la doza substitutivă de bază, în 5-6 zile (vezi capitolul *Insuficiența adrenală primară acută*).

Tratamentul substitutiv adrenal și supresiv hipofizar poate fi însoțit și de tratament cu antiandrogeni – cel mai folosit fiind cyproteronul acetat (*Androcur*) – în doze variabile, în funcție de gradul de virilizare, între 10 și 50 mg/zi. Cyproteronul acetat interferează, concurează androgenii la nivelul locului de legare citoplasmatică și nucleară și previne captarea androgenilor de către structurile androgen-receptoare, prin inhibarea activității 5 α reductazei la nivelul organelor-țintă.

Prin terapia antiandrogenă se realizează:

- diminuarea sindromului de virilizare somatică;
- întârzierea maturăției sexuale morfologice și psihice;
- accentuarea creșterii staturale prin încetinirea maturării osoase și împiedicarea fuziunii punctelor de osificare.

Cu toate că antiandrogenii pot controla dezvoltarea puberală, utilizarea lor impune rezerve, în special la sexul masculin, din cauza leziunilor, se pare ireversibile, ale țesutului germinativ orhitic.

Se folosește eficiența terapiei cu anticorpi antiandrogenici ce împiedică androgenii să ajungă la nivelul organelor-țintă și realizează o adevărată androgenoliză imunologică.

Se folosește terapia cu LRH pentru a induce desensibilizarea hipofizară a secreției gonadotrope, inhibată de excesul de androgeni slabi circulanți. Rezultatele sunt apreciable, deoarece astfel se obține atenuarea semnificativă a dezvoltării puberale și ameliorarea creșterii liniare.

Rezultatele terapiei medicamentoase a hiperplaziei virilizante severe prin deficit de 21-hidroxilază se apreciază în funcție de următoarele criterii:

- amendarea semnelor de virilizare induse *post-partum*;
- încetinirea maturării osoase în raport cu vârsta staturală;
- obținerea unei viteze de creștere normale;
- anularea semnelor de insuficiență adrenală cronică și a eventualelor crize acute.

Tratamentul medical este, aproape întotdeauna, însoțit de tratament chirurgical, care urmărește reabilitarea morfofuncțională a organelor genitale externe, astfel încât să permită o viață în consens cu sexul genetic, gonadal și al gonoforiilor interne.

Chirurgia plastică a sindromului malformativ indus de androgentoxicoză congenitală are o arie largă de aplicare, de la rezecție clitoridiană până la plastie vaginală (în funcție de gradul de intersexualitate – Prader).

Stabilirea statutului sociosexual trebuie făcută rapid, până la vârsta de 2 ani, decizia ulterioară devenind dificilă atât pentru bolnav cât și pentru anturaj.

b) Deficitul de 11 β -hidroxilază – suplerea cu corticoizi și acțiunea supresivă

asupra ACTH-ului, precum și diminuarea sintezei de androgeni și de mineralocorticoizi dată de cortizol și de derivații săi (vezi *Terapia deficitului de 21-OH*), duc la diminuarea hipertensiunii arteriale cu normalizarea presiunii sanguine în câteva luni, cu ameliorarea până la amendare a complicațiilor hipertensiunii arteriale, a retinopatiei și cardiomegaliei, la reechilibrarea electrolică și normalizarea concentrației de DOC și androgeni în plasmă. Rareori este necesară asocierea terapiei cu antihipotensoare sau a terapiei antiandrogene.

2. Tratamentul sindromului adreno-genital dobândit

Obiective:

- excluderea factorului etiologic;
- anularea efectelor intoxicației androgene la nivelul receptorilor.

Mijloace:

- chirurgicale – în tumorile benigne bine delimitate, fără infiltrație în țesutul din jur, este suficientă adenomectomia; în cazul formațiunilor ce ridică o cât de mică suspiciune de malignitate, supra-renalectomia totală unilaterală este regulă;
- medicamentoase – când actul chirurgical nu poate fi practic sau ca tratament adjuvant, se recurge la terapia cu antiandrogeni de tipul:
 - inhibitori ai 5 α -reductazei – cyproteron sau cyproteron acetat (*Androcur*) în doze de 25-50 mg zilnic;
 - blocați ai receptorilor androgeni și totodată cu efect direct inhibitor asupra producției de testosteron – Spironolacton + (în principal antialdosteronic), în doze de 600-800 mg/zi;

– antiandrogen nesteroid – *Flutamida* – are efect la nivelul celular-țintă de androgeni, ocupă receptorii proteici citoplasmatici.

În tumorile adrenale cu feminizare (secretante de estrogeni) se impune tratamentul adjuvant cu antiestrogeni de tipul *Tamoxifen* (*Tamoneprin*, *Nolvadex*), în doze de 30-40 mg/zi.

HIPERALDOSTERONISMUL

Etiopatogenie

Hiperaldosteronismul primar – sindrom descris de Conn în 1954 – se datorează producerii excesive de aldosteron de către corticosuprarenală, ceea ce are drept rezultat retenție de sodiu, depleție de potasiu, alcaloză hipokalemică și hipertensiune arterială.

Frecvența acestui sindrom este cuprinsă între 0,05 și 2% din populația hipertensivă, iar Conn consideră că 10 până la 20% din bolnavii cu HTA esențială au mici adenoame glomerulare hipersecretante de aldosteron. Sindromul este mai frecvent între 30 și 50 ani și afectează în special femeile (raport 3:1 față de bărbați).

Leziunea răspunzătoare de hiperaldosteronismul primar în majoritatea cazurilor este un adenom adrenocortical solitar al zonei glomerulare, producător de aldosteron (sindromul Conn clasic), ca frecvență, urmând carcinomul și hiperplazia adenomatoasă bilaterală sau hiperaldosteronismul idiopatic.

Excesul de aldosteron plasmatic poate fi și consecința diverselor procese patologice (nefropatii, ciroze hepatice, boli cardiace etc.) care intervin prin stimularea secreției de renină-angiotensină și, consecutiv, de aldosteron, conturând hiperaldosteronismul secundar.

Cauzele ce pot determina hiperaldosteronism secundar se pot clasifica în:

- a. Cu hipertensiune arterială:
 - afectarea uni- sau bilaterală renală (stenoza renală);
 - forma esențială, malignă;
 - din sarcină;
 - după contraceptive orale.
- b. Fără hipertensiune arterială:
 - sindrom nefrotic;
 - constricția venei cave inferioare;
 - ciroză hepatică;
 - insuficiența cardiacă congestivă;
 - intervenții chirurgicale;
 - hiperplazie de celule juxtaglomerulare (sindrom Bartter);
 - diminuarea volumului plasmatic (diuretice, laxative, pierderi de sânge);
 - depleție de sodiu;

În această formă, semiologia se îmbogățește cu semnele bolii cauzale.

Hiperaldosteronismul secundar se deosebește de forma primară prin:

- absența tulburărilor neuromusculare;
- absența sindromului poliuro-polidipsic;
- prezența edemelor.

Activitatea reninei plasmatice permite diagnosticul diferențial al celor două forme de hiperaldosteronism, evidențiind diminuarea sau absența activității reninei în cel primar și, din contră, creșterea activității acesteia în cel secundar.

Fiziopatologie

Excesul cronic de aldosteron din sindromul Conn va duce la:

- retenție de sodiu prin acțiunea la nivelul tubului contort distal, ceea ce va determina hipernatremie și expansiune a volumului lichidelor extracelulare;
- depleție potasică prin creșterea eliminării urinare de potasiu cu hipokaliemie; asocierea hipokaliemiei cu hiperkaliurie reprezintă un criteriu sigur de hiperaldosteronism (în absența tratamentului prelungit cu diuretice sau laxative);
- stimularea directă a secreției de ioni de H^+ care, asociată acumulării intracelulare de H^+ în locul K^+ pierdut, determină alcaloza metabolică cu creșterea pH-ului plasmatic, a bicarbonaților și rezervei alcaline;
- creșterea excreției de magneziu;
- deprimarea sistemului renină-angiotensină.

Retenția de sodiu, prin acțiunea la nivelul tubului contort distal al nefronului, explică hipertensiunea arterială și creșterea volemiei, iar hipokaliemia este responsabilă de astenia musculară, de accesele pseudoparetice, de modificările electrocardiografice și de sindromul poliuro-polidipsic. Alcaloza metabolică asociată creșterii clearance-ului renal al magneziului declanșează crizele de tetanie.

Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn)

Semiologie clinică

Manifestările clinice apărute în hiperaldosteronismul primar depind de rezultatul retenției sodice masive și al eliminării exagerate de potasiu, efecte ale hipersecreției de aldosteron.

Manifestările clinice se pot grupa în:

- hipertensiune arterială;
- astenie musculară;
- hiperexcitabilitate neuromusculară;
- sindrom poliuro-polidipsic.

Hipertensiunea arterială

Este prezentă și permanentă în toate cazurile.

Sunt interesate atât tensiunea sistolică cât și cea diastolică – cu valori ale maximei până la 200 mmHg și ale minimei în jur de 100 mmHg.

Este benignă, deci bine tolerată de bolnav.

Valorile sunt constante, oscilațiile tensiionale sugerând altă etiologie – în special feocromocitomul.

Adesea apare hipotensiune ortostatică (consecința tulburărilor de baro-receptori induse de depleția potasică) și bradicardie.

În funcție de valorile tensiunii, uneori bolnavii prezintă cefalee occipitală, fronto-occipitală sau în cască, însoțită de greață, vărsături.

Astenia musculară

Este prezentă în majoritatea cazurilor, predominant diurnă.

Uneori are aspect miasteniform, cu jenă la deglutiție, imposibilitatea de a ține capul vertical, ptoză palpebrală etc.

Pe fondul de fatigabilitate musculară pot apărea:

- accese paroxistice paretice cu impotență funcțională tranzitorie instalate brusc; debutează frecvent la membrele inferioare și evoluează ascendent;
- paralizii musculare flasce, cu hipotonie, ușor asimetrice;
- contracții musculare bruște, cu senzație de arsură, frecvent în mușchii gambei, cu revenire rapidă și spontană;

- reflexele osteotendinoase sunt diminuate sau abolite.

Semnele inserate pot deveni manifeste sau se accentuează după administrarea diureticelor (ca tratament al HTA), prin evidențierea unei insuficiențe latente de potasiu.

Hiperexcitabilitatea neuromusculară

Hiperexcitabilitatea neuromusculară se manifestă izolat sau alternează cu episoadele descrise anterior prin:

- crampe, spasme musculare, furnicături, în special în extremități;
- punerea în evidență a semnelor Chvostek și Trousseau, eventual manifeste;
- crize de tetanie – frecvent la femei.

Sindromul poliuro-polidipsic

Este frecvent și franc;

- poliuria variază între 3 și 5 l/24 ore, cu urini decolorate și cu densitate mică;
- bolnavul este obligat să-și întrerupă somnul pentru a bea și/sau urina;
- nicturie;
- restricția de lichide este greu tolerată (nu de proporția celei din diabetul insipid) și antrenează sete imperioasă;
- nu este modificată prin administrarea de hormon antidiuretic.

În hiperaldosteronismul congenital, manifestat în copilărie, hipertensiunea arterială are caracter malign ca valori și evoluție, poliuria este severă, crizele de tetanie sunt mai frecvente și mai impresionante, există tendința la edeme. Evoluția este severă din cauza complicațiilor renale și cardiace.

Semiologia de laborator

Teste funcționale directe

a. Dozarea aldosteronei și a tetrahidroaldosteronei (metabolit) evidențiază valori crescute, uneori exagrate.

Trebuie reținut că dozările se fac administrând bolnavului un regim normosodat.

b. Activitatea reninei plasmatice, test laborios, evidențiază diminuarea sau absența activității reninei în hiperaldosteronismul primar și, din contră, creșterea activității ei în cel secundar.

Teste funcționale secundare

Se utilizează ionograma sanguină și urinară, care se repetă 3-4 zile consecutiv.

Trebuie subliniat că regimul sodic rămâne normal și nu se folosesc diuretice în perioada efectuării probelor, ca și în cea precedentă.

Kaliemia prezintă valori scăzute, sub 2 mEq/l.

Natremia arată rareori valori normale, frecvent semnificativ crescute.

Kaliuria evidențiază cifre superioare a 60-70 mEq/24 ore.

Raportul urinar și salivar *Na/K* sub 2.

Hiperglicemia provocată – prin acțiunea directă a aldosteronei asupra metabolismului glucidic, curba poate avea aspect prediabetic sau diabetic franc.

Examenul urinii – constatăm izostenuria, proteinuria, alcalinitatea.

E.C.G. (prin hipokaliemie) – pe traseu PQ apare scurtat, QT alungit, QRS de amplitudine crescută, ST subdenivelat, unda T aplatizată sau inversată.

E.M.G. – apar multiplete (dublete, triplete etc.)

Testul de încărcare la sare – se administrează 200 mEq de NaCl pe zi timp de 3 zile. În sindromul Conn se produce o scădere importantă a potasemiei.

Explorări de localizare a tumorii

- retropneumoperitoneu;
- arteriografie;

- ultrasonogramă;
- scintigrafie suprarenală.
- tomografie computerizată.

Valoarea diagnostică a semnelor clinice de hiperaldosteronism primar în funcție de frecvența lor

– hipertensiune arterială	100% din cazuri
– oboseală musculară	100%
– hipokaliemie	100%
– poliurie	92%
– polidipsie	84%
– parestezii	76%
– alcaloză	76%
– albuminurie	68%
– fenomene paretice periodice	38%
– crize de tip tetanic	30%

Tratamentul hiperaldosteronismului primar

Urmărește:

- excluderea sursei de aldosteron;
- amendarea anormalităților electrolitice induse.

Terapia va fi individualizată în funcție de:

- formațiunea tumorală uni- sau bilaterală;
- hiperplazia micro- sau macronodulară bilaterală;
- vârsta și starea viscero-metabolică a bolnavului.

Tratamentul chirurgical

În hiperaldosteronismul primar prin tumoare glomerulară, unicul tratament eficient este cel chirurgical și constă în adenomectomie, adrenalectomie subtotală sau totală, în funcție de dimensiunea adenomului, caracterul lui histologic, capacitatea sa invazivă. Obligatoriu se face și

controlul adenalei controlaterale. Tumoarea hiperaldosteronică este unilaterală în 98 % dintre cazuri.

Când mijloacele de vizualizare nu au identificat formațiunea tumorală, se impune explorarea intraoperatorie a glandelor suprarenale. Dacă explorarea este neconcludentă, se practică ablația suprarenalei stângi, procentual mult mai frecvent afectată, însoțită de un control minuțios macroscopic. În caz că nu se confirmă existența formațiunii tumorale, se trece la suprarenalectomia subtotală de partea controlaterală.

În cazul hiperplaziei bilaterale micro- sau macronodulare, suprarenalectomia bilaterală, totală sau subtotală, pare logică. Înainte de a se lua o hotărâre, este necesar un bilanț clar al beneficiului intervenției față de invalidarea bolnavului și crearea unei corticodependențe permanente; aceasta i-a făcut pe foarte mulți chirurghi să renunțe la ablația bilaterală a suprarenalelor.

Rezultatele intervenției chirurgicale sunt în general bune; tensiunea arterială se normalizează în primul an la 70-90% dintre pacienți (după diverși autori), dar persistă în următorii 5-10 ani doar la 53-54% dintre bolnavi, iar balanța de potasiu se reechilibrează constant. Postoperator pot apărea fenomene tranzitorii de hipoaldosteronism, care pot persista 1-2 luni, fără să necesite decât rareori substituție de DOC sau 9- α fluorocortizol.

Tratamentul medicamentos

Preoperator, în formele hiperplazice, în cazurile inoperabile sau la bolnavii cu leziuni renovasculare și cardiace avansate, se utilizează terapia medicamentoasă reechilibrată a balanței de potasiu. Se folosesc:

Spironolactona – antialdosteronic steroidian sintetic –, antagonist competitiv al efectelor

fiziologice ale aldosteronului la nivelul tubului renal distal, induce creșterea excreției de sodiu și anulează excreția de potasiu. Face deci parte din categoria diureticelor de protecție potasică. Are efect hipotensor la 20% dintre bolnavii cu HTA. Dozele variază în funcție de scopul urmărit:

- preoperator – pentru echilibrarea balanței electrolitice potaso-sodice – se administrează 5-7,5 mg/kilocorp/zi, deci aproximativ între 125 și 300 mg/m², divizate în două prize, în 24 ore;
- în tratamentele de lungă durată dozele sunt manevrabile invers proporțional cu normalizarea kaliemiei, între 100 și 300 mg/zi.

Tratamentul cu antialdosterone trebuie atent controlat clinic și biochimic pentru a se evita hiperkaliemia, complicație citată în aproximativ 20% dintre cazurile ce folosesc spironolactona.

Hiperkaliemia este de trei ori mai frecventă la cei cărora, la tratamentul cu spironolactonă, li se adaugă potasiu (inițial necesar combaterii fenomenelor clinice), răspunzător de o serie de tulburări, în special cardiace (tulburări de ritm, modificări E.C.G., stop cardiac etc.).

Spironolactona prezintă o serie de efecte secundare ca: anorexie, greață, vărsături, diaree, colici abdominale, letargie, ataxie, confuzie mentală, urticarie etc. Datorită structurii sale steroid-like, exclude androgenii la nivelul receptorilor, inducând ginecomastie, diminuarea libidoului, impotență sexuală relativă, alterarea spermatogenezei, tulburări ale ciclului menstrual, amenoree, macromastie.

Produse comerciale:

Spironolactona – comprimate a 50 mg;

Alatone – comprimate a 25 mg;

Aldactone – comprimate a 25-50-100 mg.

Amilorid-C – diuretic care cruță potasiul, cu efect major în restaurarea balanței de potasiu și echilibrarea anormalităților electrolitice. Are efect hipotensor atât asupra presiunii sistolice cât și a celei diastolice, diminuându-le cu 10-20 mmHg.

Aționează la nivelul tubului renal distal, unde inhibă schimbul ionilor de sodiu și potasiu, descrescând reabsorbția ionilor de sodiu și crescându-le eliminarea urinară; favorizează scăderea eliminării urinare a potasiului și creșterea concentrației sale plasmatic.

Folosirea prelungită a *Amiloridului* induce creșterea aldosteronului urinar și a concentrației plasmatic a reninei, probabil printr-un mecanism de *feedback* compensator, cauzat de mecanismele de kaliuretenție și natriureză.

Doza uzitată în hiperaldosteronismul primar se situează între 10 și 40 mg/zi la adult și 0,625 mg/kilocorp/zi la copii cu greutate între 6 și 20 kg. Folosirea timp îndelungat induce hiperkaliemie (valori > 5,5 mEq/l) în special la bolnavii cu suferință renală sau la vârstnici.

Asocierea cu alte diuretice – tiazide – scade procentul de hiperkaliemie indusă de la 10 la 1-2.

Produse comerciale:

Midamor, comprimate a 5 mg.

Captopril – inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei – a dat rezultate foarte bune în ceea ce privește controlul presiunii sanguine și echilibrarea balanței de potasiu, în special la bolnavii cu hiperplazie glomerulară bilaterală. Răspunsul pozitiv la *Captopril* sugerează ipoteza dependenței hiperplaziei

adrenal-glomerulare de angiotensină I printr-un mecanism însă neelucidat.

Dozele variază direct proporțional cu valorile tensiunii arteriale și ale concentrației de potasiu, de la 25-50 mg de 2-3 ori pe zi, până la doza maximă de 450 mg/zi.

Produse comerciale:

Capoten, comprimate a 50 și 100 mg.

În cancerul adreno-glomerular se folosește ca agent citotoxic:

Cisplatin – cis-diaminediclorplatinum – necesită doze mari, administrate mult timp. Induce o multitudine de efecte secundare, ca: hipomagneziemie, tulburări digestive (greață, vomă cu frecvență și intensitate crescute), este ototoxic, neurotoxic (atât senzorial cât și motor) și hematotoxic (leucopenie, trombocitopenie) etc.

Produs comercial:

Platinol.

INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALĂ CRONICĂ PRIMARĂ (BOALA ADDISON)

Insuficiența corticosuprarenală cronică primară – afecțiune descrisă de Addison în 1855 – este consecința carenței primitive, globale, cronice și progresive de hormoni corticosuprarenali, consecutiv distrucției organice a adrenalelor.

Etiopatogenia majoritară include:

- tuberculoza fibrocazeoasă secundară, precedată cu ani de procese primare pulmonare, intestinale, genitale etc. (suprarenalita TBC cu distrucție adrenală);
- hipotrofia până la atrofie adrenală de cauza imunologică (cu apariția anticorpilor anticorticosuprarenali); boala Addison autoimună se poate asocia cu o boală cu patogenie autoimună, fie endocrină: insuficiența tiroidiană, boala Graves-Basedow, hipoparatiroidism, insuficiența gonadică, diabet zaharat, fie neendocrină: boli colagene, miastenia gravis, anemie pernicioasă, vitiligo, alopecie autoimună etc.

Cu frecvență mai scăzută sunt citate următoarele cauze:

- iatrogenă (suprarenalectomie bilaterală pentru hiperplazii prin exces de ACTH);
- hemoragii și infarcte adrenale;
- hemocromatoza, amiloidoza, neurofibromatoza, sarcoidoza și micoze;

- metastaze neoplazice;
- agenți citotoxici sau inhibitori enzimatici, în cure de durată;
- defecte enzimatice congenitale – deficiență familială de glucocorticoizi, hipoplazia congenitală etc.

În funcție de întinderea leziunii, insuficiența corticosuprarenală poate fi:

- a.** parțială – prin lezarea unei zone a corticosuprarenalei;
- b.** globală – prin lezarea în totalitate a corticosuprarenalei.

În funcție de vârstă, a fost descrisă insuficiența corticosuprarenală:

- a.** la copil și adolescent;
- b.** la adult.

Fiziopatologie

Din punct de vedere fiziopatologic, tulburările apărute sunt expresia dispariției mixturii hormonale corticosuprarenale, a triplului deficit de: mineralocorticoizi, glucocorticoizi și androgeni adrenali.

Deficitul de mineralocorticoizi determină:

- reducerea până la anulare a reabsorbției de sodiu și clor la nivelul tubului contort distal renal, care determină scăderea presiunii osmotice în compartimentul vascular, cu tendința la

colaps și hiperhidratare intracelulară care explică tulburările nervoase, edemul cerebral, greața și opsiuria (organismul nu este capabil de a elimina în timpul cuvenit o încărcătură de apă);

- reducerea eliminării urinare de potasiu care antrenează hiperpotasemie și este responsabilă de tulburările neuromusculare (astenia musculară) și de modificările electrocardiografice.

Deficitul de glucocorticoizi determină:

- tulburarea metabolismului glucidic manifestată prin hipoglicemie, scăderea rezervelor de glicogen hepatic și muscular;
- tulburarea metabolismului protidic cu o scădere a turnover-ului aminoacizilor, a sintezei de proteine și a metabolizării acestora;
- tulburarea metabolismului lipidic prin scăderea depozitelor de grăsime, a lipemiei și colesterolemiei și creșterea corpurilor cetonice care pot determina cetoacidoză severă în criza addisoniană;
- deficitul cortizolic determină totodată defrenajul hipofizar cu hipersecreție continuă de ACTH și MSH, ce duce la melanogeneza progresivă cu hiperpigmentarea tegumentelor și mucoaselor.

Deficitul hormonilor androgeni suprarenali frustrează organismul de acțiunea anabolizantă proteică și de menținerea sexualizării, participând alături de hormonii gonadici la starea de astenie care caracterizează insuficiența corticosuprarenală.

Semiologia clinică

Debutul

Debutul este insidios, necaracteristic, întins pe o perioadă lungă de timp, uneori

14-15 ani, de la un proces tuberculos visceral (pulmonar, intestinal, osos etc.), cu manifestări polimorfe.

Tulburări ca: scăderea capacității de muncă, oboseala fizică, somnul neodihnitor, momente de diminuare a rezistenței morale, scăderea interesului social, pot fi luate ca prime semne.

De asemenea, apar manifestări tranzitorii ca: greață, vărsături, diaree, tulburări determinate și evidențiate de efort fizic, expunerea la soare, alimentația cu exces de conserve, schimbări bruște de temperatură, foame, stres etc.

Semnălăm îndeosebi pigmentarea accentuată, persistentă, fără revenire, după expunerea la soare.

Rareori debutul este dramatic, prin criză acută addisoniană.

Perioada de stare

În perioada de stare, semnele se conturează, devin permanente, manifeste și caracteristice. Pentru stabilirea diagnosticului pozitiv este nevoie ca în multitudinea de semne ce vor fi descrise să existe tetrada:

- pigmentația tegumentelor și mucoaselor;
- astenia neuromusculară;
- hipotonia cardiovasculară;
- tulburările gastrointestinale.

Aspectul bolnavului

Addisonianul prezintă un *habitus* astenic, cu minus ponderal uneori sever, facies suferind, expresiv, cu vorbire astenică, kinetică lentă – aspect de „om obosit“.

Pigmentația tegumentelor

Pigmentația tegumentelor (melanodermia) este un semn constant, precoce, a cărui

intensitate este direct proporțională cu gradul insuficienței. Absența ridică dubii în ce privește diagnosticul.

La început apare pe părțile expuse intemperiei: față, gât, mâini, antebrațe, gambe.

Expunerea la soare duce la pigmentarea rapidă, intensă, persistentă, care se menține de la un an la altul.

Pigmentația se accentuează pe regiunile normal pigmentate: areole mamare, mamelon, labii, regiunea perineală, linia ombilicopubiană (linia albă), șanțul inghino-femural, scrot, penis.

Pigmentarea mai apare și pe zone de fricțiune fiziologică: coate, genunchi, interliniile palmare, plicile de flexiune ale palmei și degetelor (fig. 157), pe fața dorsală a mâinii la nivelul articulațiilor falangelor și metacarpienelor și pe suprafețele unde pielea se freacă de îmbrăcăminte – pălărie, guler, lenjerie, centură etc. Cicatricele se colorează.

Apar aglomerări de pete pigmentare, ca și cum tegumentele ar fi stropite, în special pe față și palme, uneori asociate cu vitiligo (în forme autoimune), făcându-l și mai evident.

Unghiile sunt înconjurare cu un halou brun, lunula se pigmentează și apar striatii intens colorate.

În formele severe pigmențația se generalizează, dar predomină pe zonele de referință.

Jocul intensității melanodermice este direct proporțional cu evoluția bolii: se diminuează odată cu ameliorarea ei, se accentuează odată cu agravarea. Intensificarea bruscă anunță o criză acută.

La populațiile pigmentate etnic se ia în considerație, cu discernământ, accentuarea sa.

Nuanța pigmențației diferă în raport cu pigmențația de fond: cafenie, asemănătoare cojii de pâine bine rumenite, de culoarea ardezii sau pământie. Uneori aspectul este bronzat.



Fig. 157. Boala Addison: hiperpigmentarea plicilor de flexie.

Calitativ, tegumentele sunt uscate, cu elasticitate scăzută (prin deshidratare severă) și aspect senil.

Pigmentația mucoaselor

Se poate afirma că apariția petelor pigmentare la nivelul mucoaselor, în asociere cu pigmentarea tegumentelor, este patognomonică. Apar pete pigmentare pe mucoasele cavității bucale: buze, gingii, mucoasa jugală (în dreptul celui de al II-lea și al III-lea molar), mucoasa palatinală, limbă. Sunt interesate și celelalte mucoase, ca: mucoasa conjunctivală (sub formă de pete și/sau de lizereu la granița sclerei cu pupila), pe rebordul de inserție a genelor, mucoasa vulvară, vaginală, ano-rectală.

Petele pigmentare sunt ca ardezia sau violacee. Mărimea lor variază de la aceea a unui bob de mei (mucoasa conjunctivală, gingii), la dimensiuni medii (mucoasa jugală și vaginală) sau mari (limbă).

Același discernământ trebuie păstrat în aprecierea pigmentării mucoaselor la populațiile etnic hiperpigmentate, unde se ia în considerare apariția noilor pete și accentuarea celor existente.

Pigmentarea părului

Părul, în special cel al capului, se încarcă cu pigment melanic care-i dă o culoare negru-antracit mată.

Procesul de albire este mult încetinit sau absent.

Astenia neuromusculară

Cel de al doilea element al tetradiei diagnostice se caracterizează prin astenie globală – fizică, psihică și sexuală severă – senzație de oboseală ce apare precoce, însoțită, în faza constituită a bolii, de adinamie.

Astenia are la început caracter vespéral, apare după cel mai mic efort, apoi devine continuă, intensă și nu cedează la odihnă, indiferent de durata acesteia.

În fazele avansate, în cele ce precedă decompensarea, astenia se asociază cu adinamia, dificultatea extremă în efectuarea celor mai neînsemnate mișcări: bolnavul face gesturi lente, greoaie, vorbește rar, tărăgănat, cu efort. Uneori adinamia este atât de intensă, încât bolnavul evită chiar mișcările necesare alimentării, eforturile de menținere a igienei, conversația, actul sexual.

Clinostatismul devine aproape permanent.

Fatigabilitatea este caracteristică acestor bolnavi.

Scăderea în greutate

Scăderea în greutate este frecventă, rapidă și importantă, situându-se adesea la un minus ponderal de 10-15 kg, ca o consecință a topirii țesutului adipos și muscular. Variaza în raport cu faza evoluției bolii, curba greutății fiind un indice de apreciere a gravității. Se descrie cașexie în formele însoțite de un proces bacilar activ.

Hipotonia cardiovasculară

Hipotensiunea arterială, element semiotic și de diagnostic important, cu maxime între 90 și 50 mmHg, și minime sub 60-50 mmHg, este constantă și patognomonică.

Este o hipotensiune cu inadaptare posturală, masivă în ortostatism, fiind inegală în diferite teritorii, severă în circulația cerebrală; duce la amețeli, palpitații, tulburări de vedere, tulburări de echilibru, stare de leșin, tendință și ușurință la colaps.

Pulsul este mic, depresibil, adesea tahicardic, iar indicele oscilometric – slab.

Matitatea cardiacă este micșorată, expresie a cordului „în picătură”. Zgomotele cardiace sunt asurzite.

Reactivitatea la substanțele presoare este diminuată.

Scăderea bruscă a tensiunii arteriale este un semnal de alarmă pentru criza acută.

Tulburările digestive

Tabloul clinic al insuficienței corticosuprarenale nu este complet fără tulburările gastrointestinale.

În general se manifestă prin: inapetență, anorexie, greață cu sau fără vărsături, diaree. Doar privirea alimentelor poate uneori provoca asemenea manifestări.

Se observă deseori pseudoabdomenul acut, sindromul solar cu caracter dramatic, manifestat prin durere epigastrică atroce, mai rar în hipocondrul drept sau fosa iliacă dreaptă, greață, vărsături, facies hipocratic, puls rapid, filiform, transpirații profuze, acuze ce nu rareori au dus bolnavii pe masa de operație pentru abdomen acut sau au fost confundate cu crizele gastrice tabetice.

Asocierea cu ulcerul gastroduodenal este frecventă, tabloul clinic fiind completat cu simptomatologia acestuia.

Se descrie dorința imperioasă a unor bolnavi pentru ingestia de sare sau alimente acide (consecință a hipo- sau anacidității).

Steatoreea este menționată de mulți autori.

Tulburările digestive majore – diareea și vărsăturile de durată – pot anunța și declanșa criza acută.

Alături de cele patru grupe simptomatice majore, pigmentația tegumentelor și mucoaselor, astenia și adinamia, hipotensiunea arterială și tulburările digestive, semnalăm o serie întregă de tulburări care completează

tabloul clinic, fără să fie constante sau obligatorii.

Tulburările respiratorii

Adesea apar modificări de sonoritate, mătăți, diminuarea excursiilor respiratorii sau modificări ale ritmului respirator, ca o consecință a etiologiei tuberculoase (procesе cavitare, pleurezie, aderențe pleurale și/sau costo-diafragmatice).

De asemenea, în formele severe de insuficiență, notăm prezența respirației de tip Küssmaul.

Tulburările renale

Notăm doar modificările de diureză – oliguria.

Tulburările musculare

Pe fondul modificărilor electrolitice și metabolice apare o serie de modificări musculare ca: atrofia, crampele, crizele de contractură musculară întinse și intense, foarte dureroase, paralizii flasce.

Amintim semnul Rogoff, manifestat prin durere lombară în unghi costo-vertebral, tenace, cu contractură, în absența unei cauze obișnuite, care nu cedează decât la echilibrare cortizolică.

Tulburări neuropsihice

În formele severe pot apărea tulburări ca: paraplegia spastică sau flască, cvadriplegia.

Bolnavii prezintă hiperestezie olfactivă și auditivă. Apare o exagerare a gustului, în special pentru substanțele sărate.

Psihosindromul se asociază constant cu un cortegiu impresionant de manifestări, pornind de la astenia, fatigabilitatea, adinamia deja descrise, la latența reacțiilor, diminuarea sau

chiar absența inițiativei, negativismul alimentar, tendința la depresie cu sentiment de inutilitate, anxietate, tonus afectiv scăzut.

Activitatea intelectuală este global diminuată, ideea încetinită, sfera preocupărilor restrânsă.

Frecvent, la femei se observă neglijență fizică și vestimentară.

Tulburările endocrine asociate

Tulburările hipofizare

Asocierea cu diabetul insipid este rară, apariția bolii Addison aducând diureza la valori normale, iar echilibrarea cortizolică reinstalând poliuria.

Tulburări severe pot apărea cu timpul în insuficiența corticosuprarenală iatrogenă, după suprarenalectomie bilaterală, cu formarea unui adenom reactiv hipersecretant de ACTH și MSH, caracterizat prin elemente de insuficiență corticosuprarenală severă cu pigmentație extremă, la care se adaugă semiologia tumorii hipofizare și sindromul optochiasmatic (sindrom Nelson).

Tulburările tiroidiene

Se descriu în special în formele de origine autoimună (leziune dublă), asocierea hipocorticismului cu hipotiroidism (sindromul Schmidt). Clinic, insistăm asupra frilozității și proastei adaptări termice.

Tulburările paratiroidiene

Semnalăm existența și intensitatea tulburărilor spastice. Se citează asocierea hipoparatiroidismului cu hiposuprarenalism de origine comună, autoimună (sindromul poliglandular autoimun tip I).

Tulburările pancreatice

Sunt severe și obligatorii, manifestate prin hipoglicemie care se poate sfârși cu comă.

Apar frecvent dimineța, la trezire, sau la 3-4 ore după o masă bogată în glucide, manifestându-se prin senzație de foame, uneori dureroasă, slăbiciune, transpirații, epigastralgii, tremurături, anxietate, cefalee.

Când glicemia scade foarte mult, apar diplopie, midriază, comă.

Datorită acestui *status* hipoglicemic, addisonienii prezintă o sensibilitate marcată la insulină.

Asocierea cu diabetul zaharat, rară, sugerând originea autoimună, agravează boala; tratamentul este, în acest caz, greu de condus.

Tulburările gonadale

Sunt întotdeauna prezente, progresive, în final caracterizându-se printr-o adevărată indiferență sexuală.

La *bărbat*, apar precoce tulburări ale dinamicii sexuale, cu diminuarea libidoului și anerecție.

Morfologic, organele genitale externe sunt hiperpigmentate, cu pete la nivelul glandului, iar la palpare testiculele sunt hipotrofice.

Indivizii afectați prezintă oligo-astenospermie.

La *femeie*, scade impulsul sexual, frigiditatea fiind constantă.

Apar tulburări ale ciclului menstrual, cu spaniomenoree până la amenoree.

Fertilitatea este diminuată, sarcina în primele trei luni agravând boala. Climacteriul se instalează precoce.

Labiile sunt hiperpigmentate, iar mucoasa, introitul vaginal și vaginul prezintă pete violacee.

Cu timpul, apar hipoplazie genitală și depilație importantă.

Insuficiența corticosuprarenală cronică primară, apărută în perioada copilăriei sau prepuberal, are unele particularități legate de

dezvoltarea individului, și anume întârzierea pubertății și infantilismul sexual. El crește în înălțime normal sau chiar crește ușor longilin, ca urmare a închiderii tardive a cartilajelor de creștere (descrisă de Parhon).

Pe prim plan se situează tulburările gastro-intestinale: vărsături, diaree și deshidratare rapidă.

Semnalăm frecvența convulsiilor și intensitatea pigmentației, într-adevăr impresionantă.

Se descrie o adevărată „foame de sare”.

Hipotonia cardiovasculară se întâlnește rar sau este minimă.

Semiologia de laborator

Semiologia de laborator se adresează celor trei zone ale corticosuprarenalei.

Explorarea funcției mineralocorticoide

a. Dozarea aldosteronului plasmatic și urinar și a tetrahidroaldosteronului (metabolit urinar) relevă niveluri mici; metodele sunt costisitoare, iar valorile obținute depind de metoda folosită și de laboratorul respectiv.

b. Ionograma (Na, K și Cl) în sânge și urină:

Valorile sodiului scad în ser ($N = 134-148$ mEq/l) și cresc în urină ($N = 4-5$ g/24 ore).

Valorile potasiului cresc în ser ($N = 1,5-2,1$ mEq/l) și scad în urină ($N = 2-2,5$ g/24 ore).

Valorile clorului urmează aceleași variații ca și cele ale sodiului ($N = 93-105$ mEq/l).

c. Raportul Na/K urinar și salivar ($N = 2$) – în insuficiența corticosuprarenală raportul crește.

d. E.C.G. se modifică din cauza tulburărilor electrolitice, în special a hiperkaliemiei: PQ este alungit, QT scurtat, complexul QRS de amplitudine redusă, ST

normal, T simetric, cu baza strâmtorată și ascuțit.

e. Proba de încărcare cu apă (Robinson-Power-Kepler).

Cantitatea de apă ingerată se elimină cu întârziere, din cauza repartiției inegale în diversele compartimente (deshidratare extracelulară și hiperhidratare celulară), precum și a creșterii resorbției apei la nivelul tubilor renali prin exces de ADH.

f. Hematocritul crește în boala Addison datorită hemoconcentrației (dacă nu se asociază cu anemie marcată) (valori normale $47 \pm 7\%$ la bărbat și $42 \pm 2\%$ la femeie).

Explorarea funcției glucocorticoide

Explorări statice

a. Dozarea 17-hidroxicorticosteroidelor (17-OH) prin metoda Porter-Silber în urina din 24 ore evidențiază valori scăzute, deseori sub 1 mg (valori normale la bărbat – 6 ± 1 mg.; la femeie – $4,5 \pm 1$ mg/24 ore).

(La naștere valorile sunt inferioare a 1 mg; ele cresc în al doilea an, ajungând la cca 3 mg la pubertate.)

b. Cortizolul plasmatic – dozarea efectuată la ora 8 dimineața surprinde numai un instantaneu al secreției.

În insuficiența corticosuprarenală cronică valorile sunt scăzute (valori normale 10-14 $\mu\text{g}/100$ ml).

c. Numărarea eozinofilelor arată cifrele crescute (hormonii glucocorticoizi scad numărul eozinofilelor).

d. Glicemia de bază scade sub 0,70 g‰.

e. Hiperglicemia provocată la 5 ore arată o pantă ascendentă lentă (absorbție intestinală diminuată), de scurtă durată, după care apare o fază lungă de subdenivelare (pericol de criză hipoglicemică).

f. Diferența arteriovenoasă a glicemiei este mare, datorită unui consum tisular intens.

g. Proteinemia poate fi crescută datorită hipovolemiei.

Explorări dinamice

a. Proba de stimulare cu ACTH, Synacten sau Cortrosyn cu doze bazale și după administrarea produșilor exogeni, a 17-OH și cortizolului plasmatic.

Răspunsul este scăzut, inexistent sau sub valorile de pornire (în mod normal valorile bazale normale trebuie să crească de 3-4 ori), iar în formele severe de insuficiență poate declanșa manifestări acute prin epuizare.

Menționăm răspunsul fals-pozitiv la 24 ore cu căderea la 48-72 ore în formele cu rezerve minime.

b. Testul eozinopeniei provocate (testul Thorn) cu numărarea eozinofilelor înainte și după 4 ore de la administrarea ACTH exogen (sau a unor produși similari) evidențiază scăderea nesemnificativă a eozinofilelor (mult sub 50%); normal, scăderea depășește 50%.

c. Testul eozinopeniei provocate prin insulină – 1 u. insulină/10 kg corp – insulina, prin hipoglicemia realizată, stimulează ACTH-ul endogen. Rezultatele sunt asemănătoare cu cele ale testului Thorn. Testul se efectuează sub control, din cauza pericolului de criză hipoglicemică.

Explorarea funcției androgene a cortico-suprarenalei

a. Dozarea 17-Cs urinari totali (Drekter) evidențiază valori scăzute.

b. Cromatografia 17-Cs dă valori mult diminuate ale fracțiunii 11-oxi, mult sub 2/6 din valoarea totală.

Examine complementare

a. Dozarea ACTH-ului evidențiază valori ridicate, datorită defrenării hipofizare prin

minusul cortizolic, antrenând și hipersecreție de MSH. Dozarea ACTH-ului permite un diagnostic precoce și sigur de insuficiență corticosuprarenală cronică.

b. Testul la lysin-vasopresină sau CRH este însoțit de un răspuns excesiv al secreției de ACTH.

c. VSH și IDR la tuberculină pot ajuta la stabilirea etiologiei bacilare a bolii Addison.

d. Anticorpii anticorticosuprarenali sunt pozitivi în formele cu etiologie autoimună.

e. Examele radiologice:

- radiografia șei turcești – imaginea poate fi modificată în insuficiența corticosuprarenală cronică de origine iatrogenă – suprarenalectomie bilaterală (sindrom Nelson);
- radiosopia sau radiografia pulmonară evidențiază frecvent scizurite, periscizurite, aderențe pleuro-diafragmatice, îngroșări pleurale (semne de etiologie bacilară primară), mai rar procese bacilare active, concomitente;
- ortodiagrama cordului arată un cord mic, „în picătură“;
- radiografia lombară pune în evidență calcifieri (15% dintre cazuri) localizate suprarenal, indiciu de leziune bacilară.

Valoarea diagnostică a semnelor clinice în boala Addison în funcție de frecvențele lor

Cu frecvență între 80% și 100%:

- astenia, adinamia;
- pigmentația tegumentelor;
- pierderea în greutate;
- pigmentația mucoaselor;
- inapetență, anorexie.

Cu frecvență între 25% și 80%:

- hipotensiune arterială;
- hipo- sau aclorhidrie gastrică;

- greață, vărsături;
- diminuarea masei și forței musculare;
- mialgii, artralгии.

Cu frecvență sub 25%:

- tulburări de libido;
- diaree;
- vitiligo.

Tratament

Metode și mijloace terapeutice

Tratamentul urmărește:

- prevenirea distrugerii corticosuprarenalei (tratament preventiv), iar dacă distrugerea s-a produs:
- stoparea extinderii procesului distructiv (tratament etiologic);
- substituirea hormonilor CSR insuficient secretați (tratament substitutiv).

Tratamentul preventiv

În funcție de cauzele determinante ale insuficienței corticosuprarenale primare, se iau măsurile eficiente, capabile să evite lezarea corticosuprarenalelor sau să limiteze afectarea lor, astfel:

În tuberculoza pulmonară și/sau extrapulmonară, ca și în sifilis, tratamentul specific trebuie efectuat cu scrupulozitate, în ceea ce privește agentul terapeutic, dozele, durata, urmărindu-se vindecarea completă și definitivă, știut fiind că afectarea CSR este o localizare secundară, consecința unui proces vechi, incomplet rezolvat.

În cazul suprarenalectomiilor parțiale combinate, insuficiența CSR se poate evita asigurându-se postoperator tratamentul substitutiv corespunzător. Acest tratament se va perpetua, atâta timp cât testările funcționale ale parenchimului adrenal restant nu se

dovedesc satisfăcătoare – cu timpul, datorită ACTH-ului endogen apare hipertrofia bontului, care poate asigura necesarul de hormoni.

În formele de insuficiență adrenală tranzitorie, ca o consecință a hipoplaziei unilaterale (prin excluderea tumorii hiperfuncționale controlateral) sau în atrofia bilaterală indusă (prin corticoterapie), se face tratament cu doze substitutive ce se reduc progresiv, pentru deblocarea ACTH endogen sau se administrează pe durată limitată ACTH exogen pentru refacerea morfofuncțională a corticosuprarenalelor.

Ca preparate de ACTH se pot folosi extracte hipofizare de stimulator specific al CSR – *corticotrofine* – sau polipeptizi de sinteză cu efect asemănător – *tetracosactide*. Extractele naturale au dezavantajul de a produce reacții alergice; de aceea, se preferă preparatele de sinteză, mai puțin alergizante.

Din grupa corticotrofinelor amintim:

ACTH-retard, flacoane de 50 U.I. din care se administrează strict i.m. câte 20 U.I. la interval de 2 zile.

Din categoria tetracosactidelor fac parte:

Cortrosyn-depôt – flacoane de 2 ml conținând tetracosactid 1 mg/ml. Se administrează 1 mg, i. m. la interval de 7-10 zile.

Synachten-depôt – flacoane conținând 0,5 mg, se administrează strict i.m. câte 20 U.I. la interval de 2 zile.

Deoarece, în cazurile citate, prin administrarea de ACTH exogen se urmărește stimularea corticosuprarenalei, dozele folosite, ca și durata administrării, depind de efectele obținute, efecte care ar trebui estimate prin dozări hormonale (cortizon plasmatic, 17-OHCS).

Tratamentul etiologic

Tratamentul etiologic are ca obiectiv anularea factorului distructiv al CSR, deci sistarea extinderii leziunii morfofopatologice.

Posibilitatea de a se institui tratamentul etiologic este în funcție de factorul implicat. Astfel, în:

- *Suprarenalita tuberculoasă*, tratamentul se aplică numai addisonienilor care:

- prezintă leziuni sechelare de tuberculoză (pahipleurită, aderențe pleurale, fibroză pulmonară etc.) incomplet tratați sau netratați;
- bolnavilor cu testul la tuberculină pozitiv;
- bolnavilor care se dovedesc a nu avea încă rezerve funcționale ale CSR (răspund la testul de stimulare a CSR).

Metodele de tratament sunt cele clasice, aplicate în tuberculoza ocultă (intoxicația bacilară cronică) și constau în: chimioterapia cu HIN, singură sau în asociații cu antibiotice în cure repetate, tratament preferabil a fi aplicat de către specialiștii respectivi.

- *Suprarenalita luetică*:

- seroreacțiile pentru sifilis sunt pozitive;
- sunt păstrate rezervele funcționale ale corticosuprarenalei.

Tratamentul constă în administrarea antibioticelor în serviciile de specialitate.

Tratamentul patogen și fiziopatologic

Obiective și principii generale de tratament – tratamentul are drept scop corectarea cauzelor care determină simptomatologia clinică:

a) insuficiența hormonilor CSR;

b) excesul de ACTH.

a. Insuficiența hormonilor CSR – în boala Addison, insuficiența corticosuprarenalei este

globală. Sunt secretați în cantități insuficiente necesităților organismului: mineralocorticoizi, glucocorticoizi (în special) și sexoizii CSR.

Tratamentul acestei insuficiențe este eminamente substitutiv. Corecția se face prin aportul exogen al hormonilor insuficienți. Deși insuficiența este globală, în practică, în general, este suficientă administrarea exclusivă a glucocorticoizilor pentru a substitui și efectele carenței de mineralocorticoizi. Carența sexoizilor nu are semnificație clinică majoră; ei sunt însă administrați, ca medicație adjuvantă, pentru efectul lor anabolizant.

b. Excesul de ACTH endogen (factorul determinant al pigmentației caracteristice insuficiențelor CSR primitive) este influențat de însuși tratamentul cu glucocorticoizi, inhibanții fiziologici ai secreției hipofizare de ACTH, și aceasta cu atât mai mult în cazul folosirii fluoroderivaților. Deci substituția glucocorticoidă este cea care asigură și supresia hipotalamo-hipofizară.

Material și metodă

Medicația de bază a insuficienței CSR cronice o constituie hormonii glucocorticoizi. Ei sunt derivați din cortizon. Prin modificări ale formulei acestuia (hidroxilări, dehidrogenări, fluorurări, metilări etc.) se dobândesc diverși compuși: unii cu proprietăți glucocorticoide intensificate, alții care au pierdut capacitatea de retenție a sodiului, dar au proprietăți antiinflamatorii mai intense; unii cu efect slab de inhibiție hipofizară, alții blocanți puternici.

Dintre numeroasele preparate comercializate, le selecționăm pe cele care ne stau la îndemână și a căror eficiență a fost verificată.

Pentru a ușura alegerea și folosirea lor, le vom prezenta grupat, pe familii derivate din principalii compuși glucocorticoizi (fig. 158, tabelul XVI).

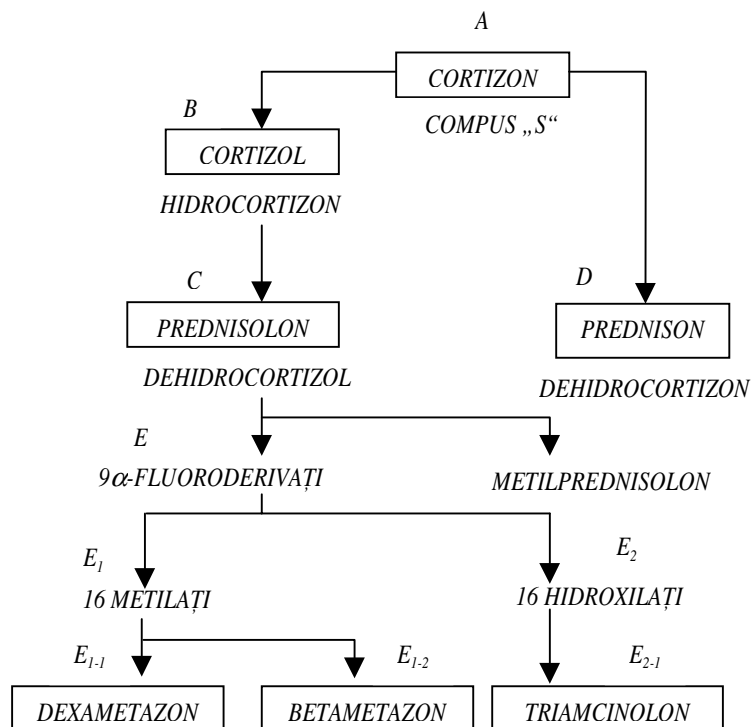


Fig. 158. Glucocorticoizi derivați din cortizon.

A. Derivați din cortizon

Cortizon acetat – glucocorticoid de sinteză, suspensie în soluție apoasă în fiole conținând 25 mg, administrate i.m.

Doza zilnică: în funcție de starea clinică (25-50 mg/zi).

Se folosește asociat cu alte preparate corticoide – prednison – în scopul de a se dobândi concentrații ceva mai prelungite (resorbție lentă), intensificate, dar cu durata limitată, pe fondul unui tratament cronic.

Cortizonul acetat se poate administra și pe cale bucală, sub forma *Cortizon*, tablete de 25 mg. Prezintă însă dezavantajul unei metabolizări rapide.

B. Derivați din cortizol

Hidrocortizon – suspensie apoasă de acetat de hidrocortizon (25 mg/fiole de 1 ml). Se

folosește mai ales în afecțiuni reumatismale, în aplicații intra- sau periarticulare.

Similar hidrocortizonului se mai poate folosi:

Hidrocortone, tabl. de 10 mg.

C. Derivați de prednison

Prednison – derivat cortizonic (dehidrocortizon) foarte activ – se administrează în tablete de 1 și 5 mg. Doza zilnică variază între 5 și 20 mg. În general, pentru menținerea echilibrului clinic, în tratamentul bolii Addison sunt suficiente 7,5-10 mg pe zi.

Este medicația cea mai uzitată.

Ca preparate dehidrocortizonice se mai pot folosi:

Prednison tabl. a 5 și 50 mg.

Ultracorten tabl. a 5 și 50 mg.

Derivați cortizonici	Produsul utilizat	Acțiune antiinfla- matoare	Acțiune mineral cortico- idă	Doza echivalen- tă a 20 mg hidrocortizon	Acțiunea de frenaj hipofizar	Durata acțiunii în ore
Cortizol	Hidrocortizon	1	1	20	+	8-12
	Hidrocorten					
Cortizon	Cortizon acetat	0,8	0,8	25	+	8-12
Prednison	Prednison	3,5	1	5	+	12-36
	Ultracorten					
Prednisolon	Supercortizol	4	1	5	+	12-36
	Scherisolon					
	Urbason					
Metil prednisolon	Depo-medrol	5	0	5	+	12-36
	Medrol					
	Solu-Medrol					
Triamcinolon	Triam	5	0	4	++	12-36
	Volon					
	Kenacort					
Betametazon	Celestene	30	0	0,75	+++	36-54
	Diprophos					
	Diprosone					
Dexametazon	Superprednol	30	0	0,30	+++	36-54
	Dexametazon					
	Decadron					
	Fortecortin					
Cortivazol	Altin	60	0	0,30	+++	60
	Diastem				+++	

D. Derivați de prednisolon

Supercortisol – prednisolon în tabl. de 0,5 mg și în fiole de 0,025 g. Doza de întreținere este de 5-15 mg pe zi.

Se mai pot folosi produse asemănătoare, ca:

Scherisolon în tabl. de 5 mg.

Urbason derivat metilat de prednisolon, în tabl. de 4-16 și 40 mg.

Urbason, solubil, care se poate administra s.c., i.m. sau i.v. lent sau în perfuzii.

E. Fluoroderivați

Fluoroderivații sunt glucocorticoizi de sinteză care, păstrându-și acțiunile glucorticoide, și-au intensificat mult efectul antiflo-

gistic și de inhibiție a hipofizei. Din grupa lor fac parte:

• Fluoroderivații metilați

Fluoroderivații metilați dexamethazonici:

Superprednol – este un metil-fluorohidrocortizon în tab. de 0,5 mg. Ca efect glucocorticoid, 1 mg de superprednol corespunde la 5 mg de Prednison.

Doza de întreținere este de 0,5-1 mg pe zi.

Dexamethason este tot metil-fluorohidrocortizon ca și Superprednolul, în tab. de 0,5 mg.

Decadron – Dexamethazon în tab. de 0,5 mg.

Cortecortin – Dexamethazon în tab. de 0,5-1,5 și 4 mg.

Fluoroderivați metilați betamethazonici.

Celestone tab. de 0,5 și fiole de 4 mg.

Diprophos conține betamethazon în soluție, combinând un produs cu resorbție rapidă (2 mg) cu altul cu resorbție lentă (5 mg). Se administrează s.c. sau i.m.; administrarea i.v. este interzisă.

Prezintă avantajul de a asigura, printr-o singură administrare, un efect imediat, urmat de un efect de durată.

Ritmul de administrare este de o injecție la 7-14 zile, în funcție de necesitatea clinică.

Diprophos-dépôt este un produs asemănător *Diprophosului*.

- Derivați hidroxiilați

Triam-oral – triamcinolon (fluoroderivat hidroxiilat) în tab. a 4 mg.

Volon – triamcinolon în tab. de 1, 4, 8 și 10 mg.

Kenacort – triamcinolon în tab. de 4 și 8 mg.

Kenacort A 10 fiole de 10 mg.

Reguli de tratament

a. La alegerea medicamentului se va ține seama de:

- echivalența dozelor – de exemplu, la 20 mg Cortizol corespund 5 mg Prednison, 5 mg Supercortisol, 4 mg Triamcinolon, cca 1 mg Superprednol;
- capacitatea de retenție sodică: comparativ cu Cortizolul și Cortizonul, Prednisonul și Prednisolonul au o capacitate de două ori mai mică, în timp ce Triamcinolonul, Superprednolul și *Diprophosul* sunt, practic, fără efect asupra retenției de sodiu;
- capacitatea de a inhiba hipofiza corticotropă: cel mai puternic efect îl au Superprednolul și *Diprophosul*; Prednisonul, Supercortizolul, Triamcinolonul și Cortizolul de cca 30 de ori mai slabe.

b. Dozele administrate sunt cele necesare pentru a se menține bolnavul în echilibru

clinic. În condiții de viață obișnuite, la adult, se administrează o doză de cortizol oscilând între 25 și 50 mg, echivalentul aproximativ al cortizolemiei normale.

În condiții de viață modificate: suprasolicitare fizică, infecții, sarcina în primul trimestru, travaliul, traumatism chirurgical sau de altă natură – condiții care decompensează o suprarenală compromisă –, dozele pot fi crescute, pe durata agresiunii, de 4-5 ori.

c. Calea de administrare – tratamentul fiind de durată nelimitată, calea preferabilă de administrare este cea orală. Numai necesitatea de a se intensifica tratamentul și pentru perioade scurte de timp motivează asocierea cu administrarea parenterală.

În tratamentele cronice este justificată și calea parenterală, dar numai pentru produsele cu resorbție lentă, forme care reclamă administrări repetate, la intervale mari.

d. Ritmul de administrare – este preferabil să se respecte ritmul circadian al cortizolemiei normale (dimineața, seara), iar administrarea în cazul prizelor orale să se facă în timpul mesei, pentru a tampona hiperaciditatea inoportună produsă de cortizolice.

e. Durata și conduita tratamentului

Tratamentul fiind substitutiv, iar steroizii administrați fiind metabolizați și eliminați, se impun administrări pe termen lung, continuu și discontinuu, în funcție de efectul dobândit.

Până la echilibrarea clinică a bolnavului, dozele sunt mai mari, iar ritmul de administrare mai susținut. Pe măsura ameliorării clinice, dozele se micșorează, iar frecvența de administrare eventual scade. Doza eficientă care se administrează cronic, precum și ritmul, se stabilesc prin tatonare și se modifică ori de câte ori este necesar.

Deoarece în evoluția cronică a bolii Addison nu se produc modificări ale echilibrului

hidromineral, tratamentul cu hormoni mineralocorticoizi nu este necesar. Aceasta cu atât mai mult în cazul folosirii corticoizilor care au și un ușor efect de retenție a sodiului și, mai ales în condițiile unui regim fără privare sodică, sau chiar supralicitat voit sau de necesitate.

În cazul folosirii unor produși fără efect asupra retenției sodiului (derivații fluorurați), regimul hipersodat sau administrarea în cașete a 5-10 g de sare sunt suficiente.

În condițiile unei iminente de decompensare CSR, pierderea sodiului face necesară și administrarea mineralocorticoizilor.

Se impune evitarea sau înlăturarea factorilor care fac posibilă decompensarea CSR; întreruperea intempestivă a tratamentului cortizolic, tratamentul energetic al infecțiilor, atenuarea efectului șocului operator, combaterea tulburărilor gastrointestinale capabile să producă dezechilibru hidromineral (diarei, vărsături) etc.

Este recomandabil ca bolnavii addisonieni, ca și diabeticii, să aibă asupra lor un mijloc de atenționare (carnet medical, medalion etc.) prin care să se facă cunoscute diagnosticul și tratamentul ce trebuie aplicat în caz de urgență.

Asocieri terapeutice

Ca medicație adjuvantă corticoterapiei se folosesc:

Vitamina C – pentru acțiunea ei de potențare a efectelor glucocorticoizilor.

Hormoni sexoizi anabolizanți – derivați ai hormonilor androgeni – sunt folosiți pentru efectele lor anabolizante asupra metabolismului proteinelor, metabolism mai puțin influențat de glucocorticoizi.

Efectele terapiei

Terapia eficientă și bine condusă se confirmă prin următoarele rezultate:

- tensiunea arterială revine și se menține la valori normale;
- starea de astenie dispare și prestarea unei activități obișnuite decurge fără dificultăți;
- apetitul revine, disconfortul digestiv dispare, bolnavul recuperează pierderea în greutate;
- pigmentarea tegumentelor și a mucoaselor se atenuează, ele redobândindu-și culoarea normală.

Orice abatere de la evoluția spre bine reclamă reevaluarea dozelor.

Regimul igienico-dietetic

Regimul de viață și cel alimentar sunt adjuvante prețioase ale tratamentului medicamentos.

Regimul de viață presupune în principal:

- evitarea efortului fizic;
- evitarea expunerii la temperaturi scăzute sau ridicate;
- repaus fizic prelungit.

Regimul alimentar:

- regim sodat – bolnavul va fi sfătuit să-și săreze normal și chiar suplimentar mâncarea; se vine astfel în întâmpinarea unei necesități a bolnavilor de a mânca sărat, necesitate caracteristică bolii și care se atenuează pe măsura echilibrării clinice;
- evitarea alimentelor conservate sau semiconservate, fezandate, fermentate etc., posibil toxice;
- evitarea indigestiilor prin abuz alimentar sau alcoolic.

Forme particulare de tratament

Tratamentul altor forme de insuficiență CSR cronică prezintă unele particularități legate de complexitatea insuficienței CSR sau asocierea cu alte boli.

Insuficiența prin suprarenalectomie este forma cea mai gravă și cu evoluția cea mai rapidă. Tratamentului susținut cu glucocorticoizi i se asociază un tratament tot atât de susținut cu mineralocorticoizi.

Ca mineralocorticoizi se pot folosi:

Mincortid – desoxicorticosteron acetat 0,010 g/ml în fiole de 1 ml. Se administrează 1/2-1 fiolă pe zi, i.m.

Aldocorten – Aldosteron 0,5 mg în fiole de 1 ml. Se administrează i.m. sau în perfuzie i.v., în doză de 0,5 mg zilnic.

Astonin sau *Florinef* fludrocortison în tabl. de 0,1 mg în administrări zilnice de 1-3 tabl.

Fludrocortison tabl. de 0,1 mg.

Mineralocorticoizii rețin sodiul și apa. Administrarea lor se face sub stricta supraveghere a tensiunii arteriale și a greutății corporale, dozele zilnice și ritmul variind în funcție de acești parametri.

Insuficiența CSR autoimună este tot atât de gravă ca și suprarenalectomia totală și necesită un tratament asemănător.

Insuficiența CSR hipofizară este o insuficiență preponderent a fasciculatei CSR, care beneficiază de tratamentul cu glucocorticoizi. Dozele de echilibrare sunt relativ mici. Firește, se asociază și tratamentul insuficienței celorlalte glande hipofizo-dependente, tiroidă

și gonade. Se începe însă cu tratamentul cu glucocorticoizi, tratamentul cu hormoni tiroidieni urmând să se instituie după o prealabilă echilibrare CSR.

Acest tratament este valabil și pentru insuficiența CSR asociată cu insuficiența tiroidiană.

Insuficiența CSR asociată cu tireotxicoza – tireotxicoza este capabilă să determine și insuficiența CSR complexă, mineralo- și glucocorticoidă. La început, tratamentul insuficienței CSR constă în administrarea asociată de mineralo- și glucocorticoizi; pe măsură ce fenomenele de tireotxicoză scad în intensitate, datorită tratamentului specific, se suspendă administrarea de mineralocorticoizi și se diminuează treptat cea de glucocorticoizi.

Tratamentul insuficiențelor CSR iatrogene

Acestea survin în urma tratamentelor cu doze mari de corticoizi, în special din grupul superprednolului, medicație care se aplică îndeosebi în astm, reumatisme, colagenoze, afecțiuni neurologice etc.

În cazul insuficienței CSR iatrogene, se scad treptat dozele de glucocorticoizi și, înainte de suspendarea lor, se începe administrarea de ACTH (*Cortrosyn* sau *Synacten*), administrare care se continuă câteva săptămâni.

INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALĂ ACUTĂ

Deficitul masiv, brutal instalat, al bagajului hormonal corticosuprarenal (gluco-și/sau mineralocorticoid) declanșează insuficiență acută.

Accidentul poate deveni manifest în:

- erorile enzimatice însoțite de sindromul de pierdere de sare;
- în cursul unor maladii infecțioase (sindromul Waterhouse-Friederichsen);
- după suprarenalectomie unilaterală pentru tumoare adrenală cu atrofia glandei controlaterale sau bilaterală pentru formele hiperplazice;
- acutizări în cadrul panhipopituitarismului;
- iatrogene, prin întreruperea bruscă a corticoterapiei sau folosirea necontrolată și prelungită a blocaților biosintezei adrenale (op'DDD);
- hemoragii corticosuprenale în tratamentele de lungă durată cu anticoagulate;
- acutizări ale insuficienței corticosuprenale cronice primare sau criza addisoniană.

Criza addisoniană

Este provocată de factori minimi ca:

- suprasolicitățile fizice și psiho-intelectuale;

- boli intercurrente;
- tulburări digestive;
- modificări termice bruște;
- traumatisme accidentale sau chirurgicale;
- tratamente intempestive (laxative, diuretice, etc.);
- întreruperea terapiei substitutive.

Poate apărea în decursul insuficienței cronice, mai rar ca debut al ei.

Semiologia clinică

Episodul acut este precedat de accentuarea bruscă și intensă a semnelor preexistente: astenia, adinamia, melanodermia, hipotensiunea arterială.

Semnele crizei acute

Se materializează prin tulburări:

Tegumentare: melanodermie excesivă, tegumente livide, reci, deshidratate, extremități transpirate, reci, cianotice.

Musculare: crampe, dureri în special lombare (pot duce la erori de diagnostic).

Pulmonare: dispnee, uneori respirație de tip Küssmaul.

Digestive: greață, diaree, dureri abdominale, epi- sau hipogastrice, cu caracter acut (mimează abdomenul acut chirurgical sau criza solară tabetică), scădere ponderală severă și rapidă.

Nervoase: cefalee cu fotofobie, convulsii, mioclonii, tulburări de termoreglare cu hipotermie.

Psihice: la început anxietate, agitație, uneori agresivitate, stări confuzionale, apoi obnubilare, torpoare, până la stare de prostrație.

Semnalăm absența setei și oliguria.

Cardiace: sunt cele mai severe și condiționează prognosticul. Se exprimă prin: hipotensiune severă, până la colaps vascular, cu puls rapid, filiform, depresibil, cu moarte prin insuficiență circulatorie acută.

Semiologia de laborator

- a) hiponatriemie severă;
- b) hiperkaliemie accentuată;
- c) hipoglicemie cu valori variabile, uneori foarte scăzută;
- d) cortizol plasmatic – prăbușit.

Valoarea diagnostică a semnelor clinice în insuficiența corticosuprarenală acută, în funcție de frecvența lor:

– astenie, adinamie	100%
– hipotensiune arterială	100%
– greață	60%
– mialgii, artralгии	60%
– vomă	47%
– colaps	40%
– diaree	20%

Tratamentul crizei addisoniene

Terapia insuficienței corticosuprenale acute reprezintă o urgență majoră, de a cărei promptitudine depind viața și viitorul bolnavului. Prognosticul bolnavului cu insuficiență corticosuprarenală cronică este direct proporțional cu numărul de crize acute avute. La aplicarea terapiei se va ține seama că sindromul acut este dominat de carența bruscă de hormoni corticosuprenali, în special a cortizolului, cu glucopenie, în special gluconeuropenie, urmată de pierderea masivă de apă și sare din sectorul extracelular, ceea ce duce la hipovolemie importantă și la vasoconstricție reacțională generalizată.

Instituirea și menținerea tratamentului au drept obiective:

- corectarea deshidratării și a colapsului;
- reechilibrarea electrolitică;
- combaterea hipoglicemiei;
- suplerea steroidă – glucocorticoidă, în special;
- combaterea factorilor cauzali.

Aplicarea tratamentului este precedată de măsurarea cortizolului plasmatic și a constantelor biochimice, dar nu este condiționată de aflarea rezultatelor.

Obiectivele enunțate se realizează prin:

- administrarea intravenoasă, în perfuzie lentă, de soluție de glucoză – 5-10% – și normosalină; în total, în 24 ore se administrează 15-20 g de NaCl, cu scopul de a corecta deshidratarea și colapsul, de a restabili volemia, de a crește glicemia și a restabili echilibrul electrolitic; ritmul de perfuzare a soluției glucosaline este descrescând – în primele două ore se administrează cca 25-30% din cantitatea totală de lichide; cantitatea de soluție salină și glucozată necesară se calculează în funcție de vârsta bolnavului și de intensitatea manifestărilor – aproximativ 120 ml/kgcorp la nou-născut și sugar și 50 ml/kgcorp la adult, în total 2-3 litri în decurs de 24 ore;
- pentru echilibrarea electrolitică a hipoglicemiei, dar mai ales pentru suplerea corticosteroidă, se administrează *hidrocortizon hemisuccinat sau hidrocortizon sodium fosfat*, în doză totală de 300-400 mg pe zi și chiar mai mult (500-1 000 mg/zi). Prima priză de 100 mg se administrează i.v. rapid la începutul terapiei, urmată, la fiecare 8 ore, de câte 100 mg în perfuzie continuă lentă, în ritm de 60-80 de picături pe minut.

În funcție de gradul de ameliorare a simptomatologiei, doza de suplere glucocorticoidă se reduce zilnic cu 1/3 din doza zilei precedente, ajungându-se în aproximativ 5-6 zile la doza substitutivă bazală cronică. Folosirea cortizolului sau cortizonului acetat intramuscular nu-și are sensul în formele acute, din cauza absorbției variabile, adesea încetinite, la acești bolnavi în stare de șoc, dar administrarea a 50-100 mg/zi va avea un efect benefic în timp, scăzând dozele administrate intravenos în zilele următoare;

- doza substitutivă de atac de 300-400 mg de *hemisuccinat de cortizol* suplinește și activitatea mineralocorticoizilor, motiv pentru care administrarea lor inițială nu este totdeauna necesară. Administrarea lor, atunci când este cazul, se face intramuscular sau *per os*.

La alegerea preparatului se va opta pentru compuși glucocorticoizi cu eficiență mare, derivați de hidroclizol, prednizolon, 9 -fluor-16-metil-derivați etc.

Dintre preparatele deosebit de eficiente, administrabile i.v., cităm:

- derivați cu hidroclizol hemisuccinat:

Hidroclizol hemisuccinat – glucocorticoid de sinteză, fiole a 5 ml, conținând 25 mg substanță activă: se administrează i.v. lent sau în perfuzie.

Flebocortid fiole a 25, 100 și 500 mg.

A-hydroCort fiole a 100, 250, 500, 1 000 mg.

Solu cortef fiole a 100, 250, 500, 1 000 mg.

Hidroclizol fiole a 100, 250, 500 și 1 000 mg.

- derivați cu hidroclizol sodium fosfat:

Hidroclizol phosphate fiole cu 50 mg per ml.

- derivați de prednizolon:

Ultracorten H fiole a 10, 25, 100 și 250 mg.

Urbason solubil fiole a 20 și 40 mg.

- derivați betametazonici:

Celestan solubile (Essey Pharme) fiole a 4 și 25 mg.

Administrarea mineralocorticoizilor devine obligatorie când doza de glucocorticoizi – hemisuccinat de hidroclizol – ajunge la mai puțin de 100 mg și când activitatea lor mineraloreglatoare devine insuficientă.

Ca mineralocorticoizi se pot folosi:

- derivați de desoxicorticosteron – hormon cu efect mineralocorticoid relativ slab:

Mincortid fiole a 1 ml, conținând în suspensie apoasă 10 mg acetat de desoxicosteron (DOCA); se administrează i.m., 1 mg x 2 pe zi la sugar, 10 mg pe zi la adult.

Decosterone fiole a 1 ml conținând 5 sau 10 mg DOCA.

Percorten – DOCA în forme variate:

- soluții uleioase în fiole a 1 ml conținând 5 și 10 mg DOCA;
- suspensie de microcristale, fiole a 1 ml cu 25 mg DOCA;
- hidrosolubil, fiole a 5 ml cu 50 mg DOCA pentru administrări i.v. lente (*goutte-à-goutte*);
- Linquette a 5 mg DOCA – în administrare sublinguală.

Desoxicorticosteron-acetat DCA (RDA), fiole a 1 ml, conținând 5 sau 10 mg DOCA, și fiole a 2 ml, conținând 50 mg DOCA în suspensie de cristale.

DOCA sub formă de:

- fiole a 10 mg, pentru administrare i.m.;
- flacoane a 5 ml, a 5 mg/ml;
- comprimate a 1 mg, în administrare oromucosală.

Derivați de *Aldosteron* – mineralocorticoidul fiziologic foarte activ, secretat în cantitate de cca 0,125 mg zilnic (în condiții obișnuite).

Este comercializat sub formă de:

Aldosteron fiole a 1 ml, conținând 0,5 mg substanță activă. Se administrează i.v., 1 fiolă/zi;

Aldocorten fiole a 1 ml, 0,5 mg substanță activă. Se administrează i.m. sau i.v.

Derivați fluorurați de cortizon, produși sintetici cu puternice acțiuni mineralo-corticoide:

Astonin tab. a 0,1 mg fludrocortizon. Se administrează inițial 2-3 tab./zi.

Fludrocortizon tab. a 0,1 mg.

Florinef tab. a 0,1 mg.

Administrarea lichidelor și a electrolitilor în timpul crizei este tot atât de importantă ca și reechilibrarea hormonală. Terapia cu mineralocorticoizi și soluții glucosaline se face sub controlul riguros, repetat al tensiunii arteriale și al greutății, pentru a se evita supradozajul.

Soluția salină hipertonică nu este indicată decât în cazurile în care sodiul a scăzut sub limita critică.

Hiperkaliemia, în general, răspunde la creșterea volumului circulant și în urma substituției gluco- și mineralocorticoide, motivând astfel absența unei terapii specifice.

Folosirea vasopresoarelor pentru combaterea colapsului vascular sau a soluțiilor bicarbonate, indicată în cazurile de acidoză, nu se face decât în cazurile extreme.

Tratamentul factorilor determinanți este obligatoriu: cu antibiotice în infecții, plasmă sau sânge în hemoragii etc. Asocierea antibioticoterapiei este obligatorie, după părerea unor autori, pentru a combate febra, infecțiile manifestate sau posibil a deveni manifeste, ca urmare a rezistenței și reactivității scăzute a acestor bolnavi.

Alți autori consideră febra o consecință a cortizolopeniei și sunt de părere că substituția glucocorticoidă o rezolvă, motiv pentru care recomandă antibioterapia cu spectru larg doar în febrele care persistă după echilibrarea cortizolică.

Subliniem obligativitatea de a se supraveghea continuu bolnavul și de a folosi mijloacele de a-l încălzi, până la ieșirea sa din criză.

La câteva ore de la instituirea tratamentului, starea generală a bolnavului trebuie să se amelioreze, bineînțeles dacă diagnosticul de accident acut de insuficiență adrenală a fost corect.

SINDROMUL CATECOLAMINIC TUMORAL

Sindromul catecolaminic tumoral este determinat de formațiuni ale țesutului cromafin medulosuprarenal (feocromocitom sau feocromocitoblastom) ori ale crestei neurale (paragangliom), din celulele ganglionare (ganglioneurom sau ganglioneuroblastom) sau din celulele nervoase simpatice (simpatogonii-simpatoblastom și simpatoblaști-neuroblastom), tumori care secretă în exces catecolamine (adrenalină și noradrenalină), dar și neuro-peptide.

Tumorile sunt în general benigne (feocromocitom, ganglioneurom), dar pot fi și maligne (feocromoblastom, neuroblastom) și au localizare variată: medulosuprarenală, organul Zuckerkandl (aria paraaortică situată între emergența arterei mezenterice inferioare și bifurcația aortei abdominale), baza craniului, pericard, toracic paravertebral, abdomen presacrat, vezică urinară, pancreas, tiroidă, testicul etc. (fig. 159)*. Din cauza originii multicentrice, comportamentul malign este dificil de stabilit numai pe criterii histologice și depinde de demonstrarea prezenței metastazelor.

Incidența aproximativă a feocromocitomului în populația generală este de 0,001% și de 0,5% la pacienții hipertensivi.

Este acceptată la ora actuală regula de „10%”, care spune că:

- 10% dintre feocromocitoame sunt bilaterale sau multiple;

- 10% sunt ectopice (extraadrenale);
- 10% sunt maligne;
- 10% sunt familiale, circumstanță în care jumătate sunt maligne;
- 10% apar la copii.

Feocromocitomul apare la orice vârstă, dar frecvența cea mai mare este între 30 și 50 de ani. La adulți nu există o predilecție pe sexe, boala afectând bărbații și femeile în mod egal.

Deși sunt, de regulă, tumori sporadice, se descriu și forme familiale, cu transmisie autozomal dominantă cu penetranță variabilă. În contrast cu feocromocitoamele sporadice, care sunt aproape întotdeauna unilaterale (mai frecvent sunt situate pe dreapta) și cu evoluție unicentrică, cele familiale sunt frecvent bilaterale și multiple și sunt mai des întâlnite la copii.

Feocromocitomul este alcătuit din celule cromafine conținând granule cromafine dense, tipice; aceste celule sintetizează catecolamine și neuropeptide (unele neuropeptide sunt prezente și în medulosuprarenala normală: metenkefalina, β -endorfine, neuropeptid Y; altele, nu: VIP, calcitonina, somatostatina, ACTH, substanța P, enolaza specific neuronală etc.).

Feocromocitoamele se pot asocia cu tumori ale sistemului APUD în cadrul sindromului de neoplazie endocrină multiplă MEN₂ sau cu sindroame neuroectodermale (hemangioblastomatoza retino-cerebrală-boala

von Hippel-Lindau-neurofibromatoza-von Recklinghausen sau scleroza tuberoasă), dată fiind originea embrionară comună a celulelor MSR cu alte tipuri de celule neuronale.

Clinica sindromului catecolaminic tumoral prezintă nuanțări legate de structura tumorii, deci de profilul ei funcțional: secreția prioritară de catecolamine, de metaboliți intermediari, de neuropeptide etc.

Feocromocitomul

Feocromocitomul este forma cea mai frecventă a patologiei catecolaminice tumorale. Ansamblul clinic complet a fost descris în 1922 de Labbé, Tinel și Doumet.

Paragangliomul reprezintă 10% dintre cazurile sporadice de tumori cromafine. Având dimensiuni mai mici (dimensiuni de 5 cm, greutate de 20-40g), paragangliomul poate fi localizat: cervical (21%), toracic (10-20%), intraabdominal (org. Zuckerkindl 30%), abdomen superior (40%), vezica urinară (15%), paraaortic, perineal, ligamentul lateral al uterului, laringe. Tumoarea poate apărea și în jurul ganglionilor simpatici, paralel cu distribuția anatomică a țesutului cromafin extraadrenal, în marea majoritate intraabdominal (70-80%). Cele din torace sunt localizate de obicei în mediastinul posterior, în strânsă legătură cu trunchiul simpatic, dar au fost descrise tumori și în pericard. Celelalte localizări sunt rare sau foarte rare. Paraganglioamele sunt alcătuite de regulă din celule non-cromafine care conțin NE. Pot fi benigne sau maligne, frecvența celor maligne fiind mai mare ca la feocromocitomul.

Fiziopatologie

Simptomatologia din feocromocitom este consecința producției și descărcării excesive

de catecolamine și diverse peptide din medulosuprarrenală și a acțiunii lor pe receptori specifici, la care se adaugă mecanismele datorate localizării tumorii, compresiei, invaziei, metastazării tumorale sau asocierii cu alte tumori endocrine.

Activarea de către catecolamine a receptorilor α_1 determină: vasoconstricție în anumite teritorii (predominant tegumentar și renal), stimularea musculaturii netede a tractului genitourinar și midriază. Receptorii α_2 sunt situați presinaptic în neuronii simpatici, colinergici sau în neuronii din sistemul nervos central și sunt implicați în reglarea funcției cardiovasculare. Receptorii α_2 se găsesc și la nivelul plachetelor, unde promovează agregarea plachetară, dar și postsinaptic, în diferite țesuturi, unde mediază relaxarea musculaturii netede gastrointestinale, scăderea lipolizei în adipocit, stimularea secreției salivare și inhibarea celei de renină și insulină.

Activarea receptorilor β_1 determină stimularea cardiacă, lipoliza și induce stimulare centrală cu anxietate. Receptorii β_2 mediază: vasodilatația în anumite teritorii, bronhodilatația, relaxarea musculaturii netede a tractului gastrointestinal și genito-urinar, tremor al extremităților, creșterea secreției de insulină și renină, favorizarea gluconeogenezei și glicogenolizei.

Pentru simptomele clinice contează nu atât tipul de catecolamine secretate, cât tipul de receptori activați și cantitatea de hormon secretată. Efectele sistemice ale catecolaminelor explică simptomatologia caracteristică a feocromocitomului. Astfel:

- HTA este datorată în principal vasoconstricției sistemice, dar și efectelor cronotrope, inotrope și batmotrope pozitive ale catecolaminelor, precum și stimulării secreției de renină;

- angina pectorală poate fi produsă prin contracția arteriolelor coronare, creșterea consumului miocardic de oxigen (efect beta1);

- creșterea tensiunii craniene prin hipertensiune sistemică generează: cefalee, greață, vomă, vertij, tulburări de vedere, tremor; nu poate fi exclus rolul tulburărilor circulatoare de la nivel labirintic;

- transpirațiile sunt rezultatul creșterii secreției sudoripare prin efect alfa și al creșterii producției de căldură din cauza hipermetabolismului;

- constipația și durerile abdominale pot fi rezultatul: alfa și beta stimulării fenomenelor ischemice în circulația intramurală intestinală;

- simptomele neuropsihice de tipul: anxietate, insomnie, hiperexcitabilitate se datorează efectului central al catecolaminelor.

Hipercatecolismul este, de asemenea, responsabil de apariția unor modificări metabolice la pacienții cu feocromocitom, constând în: creșterea ratei metabolismului, intoleranță la căldură, febră, toleranță inadecvată la glucoză și creșterea glicemiei *à jeun*.

Alături de catecolamine, feocromocitoamele pot sintetiza diverse neuropeptide a căror secreție determină apariția unor sindroame, astfel:

- VIP determină episoade de diaree apoasă cu hipokalemie și aclorhidrie;

- calcitonina determină hipocalcemie;

- eritropoetina tumorală determină policitemie;

- ACTH ectopic determină sindrom Cushing;

- GHRH determină acromegalie.

Semiologie clinică

Expresia clinică a feocromocitomului este *criza vegetativă paroxistică*, ale cărei elemente definitorii sunt:

Hipertensiunea arterială paroxistică, manifestare constantă, cu următoarele particularități:

- survine pe un fond de tensiune arterială normală sau de hipertensiune arterială permanentă;

- valorile paroxismului tensional sunt deosebit de mari și interesează atât presiunea sistolică, precum și cea diastolică;

- apare brusc, brutal, în plină sănătate aparentă, prilejuită de evenimente banale: emoție, stres, masă copioasă, efort fizic uneori minim (copulație sau defecație – în tumorile situate presacrat – micțiune – în localizările intravezicale etc.), schimbările bruște de postură, palparea regiunii lombare (în localizările primar medulosuprarenale);

- mai rar, dar posibil, se semnalează hipertensiunea arterială, până la prăbușiri ale tensiunii sistolice cu colaps, apărute singular, în ortostatism sau alte modificări posturale sau succedând puseul hipertensiv paroxistic.

Uneori, cele două manifestări paroxistice opuse alternează și se repetă în cursul aceleiași zile.

Tulburările de ritm cardiac – tahicardia, alături de accidentul hipertensiv, este manifestarea cea mai curentă, uneori cu caracter paroxistic, fibrilație, *flutter*, aritmie extrasistolică și, cu totul excepțional, bradicardie.

Transpirațiile abundente, generalizate fac parte din cortegiul tulburărilor care caracterizează criza paroxistică.

Cefaleea violentă, instalată brusc și brutal, cu caracter pulsatil, însoțită de tulburări de vedere, amauroze trecătoare.

Alături de aceste manifestări capitale prin dramatism și frecvență, din tabloul simptomatic al crizei paroxistice mai fac parte:

- dureri diverse: precordiale – uneori adevărate crize de *angor pectoris* – toracice, epigastrice, abdominale, lombare, musculare etc; durerea are caracter centripet, ascendent;
- tegumente palide, umede, reci;
- piloerecție;
- facies anxios, ochi strălucitori, pupile dilatate;
- vedere tulbure, fosfene, amauroze trecătoare;
- angoasă, senzație de moarte iminentă, agitație;
- greață, vărsături, diaree;
- tremurături;
- termofobie, uneori subfebrilitate sau chiar stări febrile.

Criza paroxistică durează de la câteva minute la câteva ore, poate fi unică sau să se repete în cursul aceleași zile, uneori cu caracter subintrant, diurn sau nocturn, sfârșitul ei manifestându-se prin:

- poliurie;
- congestie tegumentară;
- bradicardie;
- hipotensiune arterială.

În timpul crizelor pot surveni accidente redutabile: vasculare – hemoragii cerebrale, meningiene; epistaxis, hemoptizie etc. – și cardiace – aritmii ventriculare, infarct.

În concluzie, crizei vegetative paroxistice i s-a descris o etapă prodromală, caracterizată prin tulburări psihice, o perioadă de stare cu paroxism tensional, paloare, durere, urmate de o fază de rezoluție cu transpirație, roșeața tegumentelor, deabacu urinar, hipotensiune etc. și postcriza cu liniștirea și epuizarea psihofizică a bolnavului.

În afara crizelor, bolnavii pot prezenta „stigmatе adrenergice”: anxietate, nervozitate, emotivitate, tremurături, transpirații,

pierderi în greutate, ochi lucioși, falsă exoftalmie, acroparestezii etc.

Tulburări cardiace – tahicardia, tahicardia paroxistică, extrasistolele, oscilațiile tensiionale, durerile precordiale, modificările ECG – constituie „*miocardiopatia adrenergică*”.

Gruparea într-un context simptomatic a unor tulburări ca: tahicardia, tremurăturile, tulburările vasomotorii, transpirația și termofobia, hiperlacrimația, falsa exoftalmie și fixitatea privirii sugerează un status basadowian, status ce uneori poate fi autentic, ținând seama de acțiunea permisivă a hormonilor tiroidieni pentru catecolamine.

În formele cu evoluție îndelungată și/sau severă constatăm: poliurie, polidipsie, poli-fagie, scădere ponderală ce conturează existența unei stări diabetice.

Factorii care precipită crizele paroxistice în feocromocitom sunt: exercițiul fizic, micțiunea, defecația, presiunea pe abdomen, inducția anestezică, palparea tumorii și nașterea.

Semiologia de laborator

Diagnosticul clinic de feocromocitom trebuie întărit prin investigații, care confirmă excesul de catecolamine, dinamica lor și locul leziunii.

A. Investigații bazale

1. Probe indirecte:

a) *Măsurarea tensiunii arteriale*: hipertensiune arterială sistolo-diastolică, permanentă sau în accidente paroxistice.

b) *Glicemia à jeun și/sau hiperglicemia provocată* ne arată valori crescute pre- sau chiar diabetice.

c) *AGL + colesterol seric*: valori crescute;

d) *Hematocritul*: valori crescute;

e) *Metabolismul bazal*: important crescut, expresie a acțiunii tisulare a catecolaminelor;

f) *E.C.G.*: frecvent modificată, mai ales în criză, cu tulburări de ritm, alterări de fază terminală, hipertrofie ventriculară.

g) *Examenul de fund de ochi*: modificări vasculare și retiniene de tip hipertensiv, cu instalare și evoluție rapidă și severă.

h) *Metabolismul bazal*: valori în jur de +50 +80%.

2. Probe directe:

a) *Noradrenalina* (valori normale 10-50 μg).

b) *Adrenalina* (valori normale 4-9 μg) – în feocromocitom, valorile cresc mult. Rezultatele pot fi eronat pozitive, ca o consecință a stării emoționale, a crizelor hipoglicemice, a administrării de droguri (alfa-metildopa, tetraciclina, clorpromazine).

c) *Raportul adrenalina-noradrenalina* – rezultatul cu valori crescute în favoarea adrenalinei sugerează afectarea tumorală medulosuprarenală sau țesut ectopic cromafin pulmonar.

d) *Catecolaminele urinare* (valori normale 400-700 $\mu\text{g}/24$ ore) – în feocromocitom, valorile depășesc 1000 μg . Se dozează: adrenalina, noradrenalina, precursorii acestora, metaboliți de aminoacizi, droguri – alfa-metildopa).

e) *Acidul vanilmandelic (AVM)* (valori normale 1-7 mg) – AVM reprezintă produsul final de oxidare a catecolaminelor. Se obțin valori sugestiv crescute la peste 90% dintre subiecții cu feocromocitom. Rezultatul poate fi alterat, în plus, prin consumul de cafea, vanilie, banane, brânzeturi fermentate.

f) *Determinarea derivaților metoxilați ai catecolaminelor* (metanefrine sau normetanefrine în bloc sau separați) reprezintă un test de mare acuratețe (aproximativ 90%). Valorile mai mari de 2 mg/24ore indică aproape cu certitudine existența feocromocitomului. Deoarece excreția derivaților metoxilați rămâne patologică și în afara crizelor hipertensive, determinarea lor s-a impus.

g) *Dozarea calcitoninei* (bazală sau după stimularea cu Ca) este obligatorie, având în vedere posibila asociere cu carcinomul medular tiroidian, în care calcitonina este crescută.

B. Investigații dinamice

1. Teste de stimulare cu substanțe care duc la descărcarea de catecoli și determină paroxismul tensional (teste cu o rată de risc crescută).

a) *Testul la histamină* prin administrare i.v. 0,05 mg. histamină – apare creșterea tensiunii arteriale în primele 2 minute cu 15-20 mmHg.

b) *Testul la tiramină* (i.v. 500-2000 μg) – răspunsul apare la 1 minut și durează 2-3 minute. Tensiunea arterială crește: maxima cu 30-80 mmHg, minima cu 40 mmHg.

c) *Testul la glucagon* (i.v. 1 mg.) – eliberează catecolaminele din medulosuprarenală (pozitiv în tumori).

Se mai folosesc testele de TEAC (clorhidrat de tetraetilamoniu) și Mecholyl. Nici unul dintre aceste teste nu este patognomonic și, uneori, ele sunt chiar periculoase.

2. Teste de inhibiție: se efectuează prin droguri care vizează neutralizarea aminelor presive și determină scăderea tensională.

a) *Testul la regitină* (phentolamină) – se administrează i.v. 1-5 mg. Apare o scădere tensională, cu 30-50 mmHg, pe o durată de cca. 4 min. Testul este pozitiv pentru feocromocitom (rezultate fals-pozitive sau fals-negative în 30% dintre cazuri).

b) *Testul la clonidină* (0,3 mg *per oral*) se bazează pe proprietatea de a diminua secreția de catecolamine (din medulosuprarenală și din terminațiile nervoase simpatice). Rezultatele pozitive în hipercatecolismul funcțional.

c) Se mai utilizează testele Benzodioxan, Dibenamină, Piperoxan, cu scăderi semnificative ale tensiunii arteriale specifice în feocromocitom.

C. Investigații care vizează locul leziunii

Se utilizează radiografia renală pe gol, urografia, retroperitoneumografia, ecografia, aortografia, flebografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, precum și cea mai sensibilă în localizarea tumorii cromafine medulosuprarenale sau extraadrenale, scintigrama medulosuprarenală cu ^{131}I -MIBG (metaiodobenzilguanidină). Unele dintre manevrele necesare efectuării acestor probe pot declanșa accidentul acut.

Valoarea diagnostică a semnelor clinice în feocromocitom în funcție de frecvența lor

hipertensiune arterială paroxistică	25-60%
hipertensiune arterială permanentă	50%
hipotensiune arterială ortostatică	10-40%
cefalee	90%
tahicardie + palpitații	73-80%
anxietate	60%
tremurături	51-60%
dureri toracice și/sau abdominale	28-48%
grețuri + vărsături	25-40%
scădere în greutate	10-15%

Diagnosticul diferențial al feocromocitomului se face cu:

- stări anxioase;
- hipertensiune arterială hiperadrenergică;
- instabilitate vasomotorie de menopauză;
- hiperventilație;
- exces de cofeină;
- sindromul de sevraj alcoolic;
- crize comițiale diencefalice;
- hiperreflexie autonomă;
- tireotxicoza.

Tratament

Principii, metode și mijloace terapeutice

Unicul tratament eficient în feocromocitom este excizarea sursei de catecolamine

prin ablația chirurgicală a formațiunii sau a formațiunilor tumorale, precedată, însoțită și urmată de un tratament medicamentos de prevenire sau combatere a puseurilor paroxistice de hipertensiune și/sau de hipotensiune.

Din cauza gravității bolii, complexității terapeutice și a multiplelor complicații posibile, terapia feocromocitomului se aplică în condiții de spitalizare.

Tratamentul preoperator

Blocajul receptorilor α -adrenergici;

Blocajul receptorilor β -adrenergici;

Blocajul canalului calciului;

Cuparea sintezei de catecolamine.

a. Blocajul receptorilor α -adrenergici permite controlul esențial al presiunii arteriale, al accidentelor acute și precedă intervenția chirurgicală cu 14-21 de zile. Se utilizează:

Regitin – fentolamină administrată oral în doză de 50 mg, ce se poate repeta la 4-4 ore. În caz de paroxism tensional, se folosește calea i.v., cu doze de 5 mg la interval de 5 minute sau perfuzie cu 1 mg/minut. De obicei, T.A. se normalizează în câteva minute. În crizele prelungite se continuă administrarea până la cuparea lor. Dozele se cresc progresiv, până la atingerea pragului de eficiență și evitarea colapsului. În timpul actului operator se perfuzează continuu cu Regitin, în ritm de 5-10 mg/oră, sub controlul permanent al T. A.

Dibenzilin sau Dibenzyran (fenoxibezamin), produs foarte activ și cu acțiune prelungită, în doză de 1 mg/kg/zi oral, divizată în trei prize, 40-100 mg/zi. Realizarea blocajului este evidențiată de diminuarea progresivă a hipertensiunii, de scăderea hematocritului, concomitentă cu reexpansiunea volumului plasmatic. E preferabilă persistența unui grad de hipertensiune moderată, pentru a nu risca supradozarea drogului.

Prazosin, α_1 blocant folosit în doze de 1-5mg/zi, începându-se cu doze mai mici de 0,5mg, seara, la culcare.

Dozele excesive duc rapid la hipotensiune ortostatică, chiar la colaps, tulburări de ritm cardiac, congestia mucoasei nazale.

b. *Blocajul receptorilor* β -adrenergici este limitată de criterii foarte stricte ca:

- pulsul în repaus mai frecvent de 100/minut;
- aritmii cardiace în antecedente sau în prezent;
- rata de excreție a epinefrinei libere, care depășește 75% dintre catecolaminele totale;
- blocarea eficientă a receptorilor α .

Aceste criterii fac ca necesitatea β -blocării să scadă la sub 25% din bolnavii de feocromocitom.

Propranololul este medicația cea mai utilizată.

Folosirea propranololului fără respectarea acestor criterii poate induce accidente, chiar fatale, prin exacerbaria sensibilității receptorilor α .

Sunt necesare doze mici de propranolol, de 60-80 mg/zi în trei prize, suficiente pentru a reduce pulsul la 80-90 bătăi pe minut.

Blocarea succesivă a receptorilor α și β realizează o simpatoplegie totală, totdeauna necesară, extrem de utilă preoperator.

c. *Blocajul canalului calciului* cu Nifedipin 30-60 mg/zi realizează:

- reducerea semnificativă a hipertensiunii;
- diminuarea nivelurilor de norepinefrină.

Se recomandă ca tratament de lungă durată la bolnavii suspecți de feocromocitom și obligatoriu preoperator.

d. *Cuparea sintezei de catecolamine* cu α -CH₃-paratirozin. Produsul este eficient în special în formele de feocromocitom inopera-

bile, în cele maligne sau recidivante, rar ca tratament postoperator.

Alfa-metilparatirozinul blochează transformarea tirozinei în DOPA, inhibând sinteza de catecolamine în proporție de 50-80% (blochează tirozinhidroxilaza). Se utilizează în doze de 1-4 g/zi/oral, doze destul de mari, care pot induce fenomene secundare de tip extrapiramidal.

Dopegyt blochează sinteza catecolaminelor, inhibând formarea dopaminei; tab. a 0,250 g, administrate 3-4/zi.

Chimioterapie antitumorală eficientă și specifică feocromocitomului nu există, cu toate că se apelează la drogurile anticarcinomatice uzuale, în cazurile extreme. Se folosește în general streptozocina, ciclofosfamidă, vincristina și dacarbazina.

Semnalăm ineficiența radioterapiei externe (radiorezistență), iar radioterapia intracelulară cu ¹³¹I MIBG în doze mari, folosită la bolnavii cu feocromocitom și cu metastaze, a dat rezultate parțiale, discutabile.

Tratamentul chirurgical

Ablația chirurgicală este unica soluție terapeutică eficientă și de durată. Pentru a o realiza sunt necesare măsuri ferme de combatere a eventualului accident hipertensiv, a colapsului brutal sau a tulburărilor de ritm cardiac, prin:

- pregătire preoperatorie intensă și eficientă și asigurarea căilor de acces al terapiei medicamentoase (cateter intraarterial și venos);
- evitarea manevrelor sau a medicației ce poate declanșa un paroxism hipertensiv (palpare lombară sau abdominală brutală, antihipertensive – altele decât fentolamina etc.);
- folosirea unei anestezii adecvate, de preferință cu halotan (care are și efect

- de diminuare a catecolaminelor circulante); se va evita ciclopropanul, deoarece favorizează aritmiile;
- abordare abdominală largă, ce permite o ligatură rapidă a venelor eferente ale tumorii și o explorare eficientă și sigură, care să evidențieze sau să excludă existența unui feocromocitom bilateral, ectopic sau multiplu, prin palparea meticuloasă a lanțurilor simpatice paraortice, a zonei supravezicale etc.;
 - manipulare cât mai redusă a tumorii, pentru a evita revărsarea excesului de catecolamine;
 - administrarea prin perfuzie a Regitinului sau evitarea revărsării prin perfuzie a Regitinului sau a fenoxibenzaminei (în cazul acutizărilor tensionale), a soluțiilor diluate de norepinefrină sau de fenilepinefrină (în cazul colapsului) și/sau a hemisuccinatului de cortizol (în cazul distrucției cortexului adrenal) în doze de 200-400 mg.
 - introducerea de sânge sau de lichide de menținere a volemiei, uneori în cantități apreciabile (2-4 l), în special după excluderea tumorii, cu atenție, pentru a evita încărcarea bruscă a sistemului vascular și declanșarea edemului pulmonar acut.
- Accentuăm că aproximativ 10% dintre cazurile de exces catecolic tumoral trebuie reoperate din următoarele motive:
- recidivă pe locul primei intervenții;
 - feocromocitoame multiple sau bilaterale;
 - apariția tardivă a tumorilor endocrine asociate (MEN II).

SEXUALIZAREA NORMALĂ

Sexualizarea organismului se definește printr-un complex de elemente morfologice, funcționale și comportamentale, care fac posibilă procreația.

Morfologic, elementele esențiale ale sexualizării presupun:

- un dispozitiv de producere a celulelor fecundante. Acest dispozitiv este gonda, iar celulele fecundante sunt gameții;
- un dispozitiv de vehiculare și eliminare a gameților; este vorba despre ductele sau organele genitale interne (O.G.I.) și organele genitale externe (O.G.E.);
- un dispozitiv capabil să permită întâlnirea gameților, aparatul copulator (penisul, vaginul).

Aceste dispozitive sunt structuralizate în scopul exclusiv al fecundației; este unica lor funcție. În totalitate, ele alcătuiesc caracterele sexuale primare.

Organismul posedă însă și alte elemente structurale cu referință sexuală, dar neesențiale fecundației propriu-zise; ele au cu totul alte funcțiuni. De exemplu, pilozitatea, timbrul vocii, distribuția panicului adipos etc. În ansamblu, ele constituie caracterele sexuale secundare.

Sub aspectul sexualizării omul aparține speciilor gonocorice – cu sexe separate – sexualizarea sa prezentându-se după două modele diferite: modelul masculin și cel

feminin. Deosebirile dintre cele două modele definesc dimorfismul sexual. Toate elementele care alcătuiesc caracterele sexuale primare și secundare sunt deosebite la cele două sexe, deși sunt afiliate unor funcții similare. Caracterele sexuale masculine sau feminine – datorită unei economii organogenetice proprii organismului – au origine comună. Aceeași structură se poate masculiniza sau feminiza, și aceasta în funcție de genul factorilor sexualizanți care o prelucrează. Așadar, înainte de a primi informația sexualizantă, structura care urmează să se sexualizeze este ambiguă sau echivocă, manifestând ambivalență, ambipotență sexualizantă.

Sexualizarea organismului se face progresiv, din aproape în aproape. Pe parcursul dezvoltării sale ontogenetice, fenomenele de sexualizare au loc în anumite momente, care sunt etapele sexualizante ale organismului. Cu fiecare etapă din spațiul sexualizabil, se sexualizează un nou sector, care se adaugă celui sexualizat anterior. Sexualizarea finală este însumarea sexualizărilor parțiale, realizate în etapele parcurse.

Majoritatea etapelor sexualizante are loc în timpul dezvoltării embriofetale: sexualizarea genetică, gonadală, a ductelor interne, a organelor genitale externe și sexualizarea neuro-comportamentală.

Etaple se succed rapid și, uneori, fără pauză între ele. În acest răstimp, se eșafodează structurile sexuale fundamentale.

După sexualizarea embriofetală urmează o perioadă lungă, până în jur de 12 ani, perioadă în care nu mai au loc fenomene de sexualizare activă a organismului. Ultima etapă sexualizantă a organismului este pubertatea. În timpul ei se fac ultimele retușuri ale sexualizării morfologice și, ceea ce este cel mai important, întregul eșafodaj sexual realizat intră în funcțiune; organismul este capabil de a procrea, funcție pe care o menține pe o perioadă îndelungată de timp, până la climacterium, când se diminuează sau dispare.

Pe diagrama evoluției ontogenetice, sexualizarea organismului apare ca un proces discontinuu, desfășurat în etape de sexualizare activă și perioade în care nu se petrec fenomene sexualizante.

Morfogeneza structurilor sexuale

Ordinea în care se efectuează direcționarea și morfogeneza structurilor sexuale este următoarea: 1. formarea sexului genic; 2. formarea sexului cromozomial; 3. formarea gonadei; 4. formarea ductelor interne; 5. formarea organelor genitale externe; 6. sexualizarea neuro-comportamentală; 7. sexualizarea puberală.

Sexul poate fi definit la multiple niveluri:

1. Sexul genic

Sexul este condiționat de prezența sau absența genei SRY (*sex region Y* – situată pe brațele scurte ale cromozomului Y):

- SRY pozitiv – afiliată sexului masculin;
- SRY negativ – afiliată sexului feminin.

2. Etapa formării sexului cromozomial

Celulele somatice ale organismului uman au 46 de cromozomi, grupați în 22 de perechi

de cromozomi asemănători – autozomii – și o pereche de cromozomi diferiți de aceștia, cromozomii de sex sau gonozomii.

Perechea cromozomilor de sex la femeie este formată din cromozomi asemănători, XX (omologi); la bărbat, cromozomii perechii gonozomiale sunt diferiți, XY (heterologi). În consecință, toate celulele somatice ale organismului femel au complement cromozomial 46, XX; cele ale organismului mascul – 46, XY. În organism există un tip special de celule, goniile care, deși au aceeași formulă cromozomială ca și celulele somatice, spre deosebire de acestea, au un mod particular de diviziune (reducțională sau meioză), prin care celulele fiice nu moștenesc decât jumătate din lotul cromozomial al celulei mame.

Astfel:

- dintr-o gonie feminină – ovogonie – celulă cu 46, XX cromozomi, se formează gameții maturi femeli – ovule – doar cu 23, X cromozomi;
- dintr-o gonie masculină – spermatogonie – celulă cu 46, XY cromozomi, se formează spermatozoizii cu 23 de cromozomi, dar cu gonozomi diferiți, unii 23, X, iar alții 23, Y.

Fecundația unește un ovul, care este totdeauna 23, X, cu un spermatozoid, care poate fi 23, X sau 23, Y. În oul rezultat, setul cromozomial caracteristic speciei este reîntregit ($23 + 23 = 46$ cromozomi), iar sexul gonozomial poate fi XX sau XY, după cum spermatozoidul fecundant este purtător de X sau Y. Spermatozoidul devine astfel elementul hotărâtor al determinării sexului.

Oul fecundat, ca și toate celulele somatice, înmulțindu-se prin diviziune eucariotă (mitoză), transmite generațiilor noi de celule rezultate un model cromozomial asemănător cu cel din care au provenit. În acest fel, sexul

cromozomial devine ubicuitar: fiecare celulă a organismului având același sex cromozomial, asemănător cu al oului din care au provenit.

Deoarece toate celulele unui organism masculin au cromozomi de tip XY, iar cele ale organismului femel, cromozomi XX, aceștia au fost considerați ca definind apartenența sexuală, ca fiind „cromozomi de sex“. Și, în realitate, ei sunt în sensul cel mai propriu factori determinanți ai sexualizării. Sexul genetic se stabilește așadar în momentul fecundației, prin unirea gameților (amfimixie).

Cromozomii X și Y au funcții complet diferite, iar pentru sexualizarea normală este necesară o pereche de gonozomi din care să facă parte cel puțin un cromozom X.

Funcțiile cromozomului X:

- condiționează funcția ovariană;
- sunt necesari doi cromozomi X pentru diferențierea ovariană și pentru maturarea foliculară;
- inactivează al doilea cromozom X (corpusul Barr), mai puțin în ovar, exprimându-se practic un singur cromozom X;
- conține genele pentru receptorul androgen;
- conține genele pentru antigenele eritrocitare;
- conține gene ce previn statura mică și malfomații somatice care apar în disgenezia gonadică;
- conține gene implicate în apariția următoarelor afecțiuni: sindromul Kallmann, hemofilia A, condrodisplazia punctată, adrenoleucodistrofie, distrofia musculară Duchenne, hipoplazia adrenală congenitală.

Funcțiile cromozomului Y sunt:

- determinarea sexului gonadic masculin
- testiculul;

- este esențial în spermatogeneză;
- controlează expresia antigenului H-Y;
- conține gene care previn statura mică și apariția stigmatelor sindromului Turner;
- conține gene care controlează predispoziția la apariția gonadoblastomului în gonadele disgenetice.

3. Etapa formării sexului gonadic

Gonadogeneza are loc între ziua a 35-a și luna a 3-a a dezvoltării embrionare și se desfășoară în trei subetape: de formare a crestei genitale, a progonadei și a gonadei unisexuate.

Formarea crestei genitale sau a mugurelui genital

Către a 35-a zi, epiteliul celomic proliferază, formând în lungul corpului Wolff o îngroșare în alcătuirea căreia se găsesc celulele mezoteliale (nediferențiate sau vegetative) și gonocite. Celulele mezoteliale sunt mici, cu nucleu ovalar; gonocitele sunt celule mari, cu protoplasmă clară și nucleu rotund, formate în primele stadii ale segmentării și migrate aici.

Gonada ambiguă, primordială sau progonada

Până către a 45-a zi, printr-o serie de remanieri, creasta genitală este transformată într-un organ în care se pot distinge două structuri: una periferică, corticală, iar alta centrală, medulară. În jurul gonocitelor, celulele epiteliale proliferază și formează cordoane pline. Unele cordoane sunt scurte și groase și sunt dispuse spre periferie (corticală); altele lungi, subțiri și ghemuite, sunt dispuse în profunzime (medulară). Între cordoane apar travee conjunctive, alcătuite din fibre și celule de tip fibroctar.

Această structură, indiferent de sexul genetic al embrionului, conține elementele

fundamentale, din care apoi se poate forma fie un testicul, fie un ovar.

Este, deci, o „progonadă” – organ cu structură ambigenă, cu potențialități ambivalente.

Gonada unisexuată se formează din progonadă, prin remanieri structurale care au loc în corticală sau în medulară.

Orhigeneza – începând cam din a 45-a zi, dacă evoluția progonadei se face spre testicul, cordonul de la periferie (cortical) se atrofiază; în schimb, cordonul central (medular) se transformă în tubi, tubii seminiferi, care conțin: celulele epiteliale – din care se formează celulele Sertoli – și gonii (spermatogonii) – din care vor lua naștere spermatozoizi.

Fibroците țesutului conjunctiv dintre tubi vor deveni celule Leydig, formând glanda interstițială a testiculului.

Modificările care duc la formarea testiculului sunt terminate către sfârșitul lunii a 2-a.

Factorul determinant și absolut esențial al orhigenezei este reprezentat de gena determinantă a sexului, aflată pe cromozomul Y (gena SRY). Antigenul H-Y are un rol discutabil în orhigeneză.

Ovarogeneza – dacă evoluția progonadei se face spre ovar, remanierile care duc la formarea sa încep ceva mai târziu. Cordonul din zona profundă (medulară) se atrofiază și dispar, cele din zona periferică (corticală) se fragmentează în blocuri. Fiecare bloc este format dintr-o gonie (ovogonie) înconjurată de o cocardă de celule epiteliale, care vor deveni celule granuloase; la periferia lor, fibroците se dispun în pătri, formând teci foliculare. Se formează astfel foliculii primordiali, elementul histologic care definește ovarul. În acest răstimp goniile suferă prima diviziune. Către sfârșitul lunii a 3-a, structuralizarea ovarului este terminată (fig. 160)*.

Odată cu terminarea gonadogenezei, embrionul posedă prima structură morfologică sexuală și al doilea element al sexualizării, sexul gonadic (fig. 161)*.

Pentru ovarogeneza este necesară o pereche de cromozomi X.

De reținut:

- ambigenitatea sexuală a structurii progonadale, care poate deveni foarte bine testicul sau ovar;
- elementele structurale ale testiculului, comparate cu cele ale ovarului, deși sunt diferite, își au originea în structuri progonadale identice. Omoloage ca structură, ele sunt omoloage și ca funcție. Astfel, goniile primordiale ale progonadei în testicul devin spermatogonii, iar în ovar – ovogonii, fiind sursa gameților. Celulele diferențiate ale progonadei devin în testicul celule Sertoli – elemente trofice ale spermatogoniilor, fiind omoloage cu celulele granuloase ale ovarului – elementele trofice ale ovulei (sunt omoloage și ca funcție endocrină, eliberând la ambele sexe „inhibina”); celulele interstițiale ale progonadei în testicul devin celule Leydig, iar în ovar devin celule foliculare și au aceeași funcție endocrină.

După terminarea gonadogenezei, gonadele continuă să sufere o serie de modificări, dar neesențiale:

- Testiculul – celulele Leydig, prezente încă din săptămâna a 8-a, se multiplică rapid și ating o proliferare maximă în luna a 5-a, după care densitatea lor scade până la naștere și după aceea, astfel că în luna a 3-a postnatală mai persistă doar câteva celule. Ele vor apărea din nou și se vor multiplica la pubertate. Acestor faze proliferative le corespund importante activități secretoare.

Tubii seminiferi, de la formarea lor și până la pubertate, cresc foarte lent, sunt fără lumen și conțin doar celule Sertoli și câteva spermatozoii.

În ultimul trimestru al gestației, testiculele coboară din zona lombară către scrot, la naștere ocupând deja pungile scrotale. Descinderea se face de-a lungul canalului inghinal, fiind coordonată de: gubernaculum testis – ligament care prinde testiculul de scrot – de formarea și dezvoltarea scrotului, care trage gubernaculum în jos și odată cu el testiculul, de alungirea regiunii lombare, deplasând în jos testiculul. Testiculele sunt expulzate astfel din micul bazin și devin organe externe.

Prezența testiculelor în scrot la naștere este frecventă, dar nu obligatorie. Ele pot rămâne undeva pe traiectul de descindere sau la orificiul extern al canalului inghinal și vor coborî spontan după naștere sau în preajma pubertății.

- Ovarul – ca și testiculele, dar de amploare mult mai redusă, ovarele au și ele o mișcare de basculare către micul bazin, datorită mai ales alungirii regiunii lombare. Ovarul rămâne însă un organ intern, intraabdominal. De la formarea lor, populația foliculilor primordiali conținuți în corticala ovarului crește, ajungând către luna a 6-a la circa 6-7 milioane; câțiva foliculi pot crește în volum, devin cavitari (foliculi De Graaf), dar involuează înainte de a se maturiza. După luna a 7-a, numărul foliculilor primiți scade treptat – la naștere mai sunt circa 2 milioane; la 7 ani rămân circa 300.000, pentru ca la pubertate numărul lor să se reducă la câteva mii, din care însă nu se vor maturiza decât circa 450-500.

4. Etapa sexualizării ductelor interne
O.G.I. se formează din ductele de sex diferit, preexistente în embrion și are loc în două sub-etape (fig. 161)*:

a) subetapa ambigenă: indiferent de sexul genetic și cel gonadal, până în luna a 2-a, embrionul posedă de o parte și de alta a liniei mediene câte o pereche de canale, ductele Wolff și Müller, din care se vor dezvolta organele genitale interne. Ele au origini diferite (Wolff din pronefros, Müller dintr-o evaginație celomică) și poziții diferite (ductele mülleriene sunt exterioare celor wolffiene, situație care se inversează după depășirea inelului inghinal), și se deschid separat într-o cavitate comună intestinului și alantoidei – cloaca;

b) subetapa diferențiată: soarta ductelor mülleriene și wolffiene este diferită, după cum evoluția embrionului se face către sexul – feminin sau către cel masculin.

Sexualizarea, atât a organelor genitale interne, cât și a celor externe, este activă pentru formarea sexului masculin și pasivă pentru cel feminin, astfel: hormonul antimüllerian determină regresia până la dispariție a ductelor mülleriene, iar testosteronul determină transformarea activă a ductelor wolffiene și a derivatelor din sinusul urogenital.

- *Formarea O.G.I. feminine* – dacă evoluția se face spre feminizare, ductele wolffiene se atrofiază și dispar (rămân ca vestigii hidatida pediculată și canalele lui Gärtner). În schimb, ductele mülleriene se dezvoltă. Din partea lor superioară iau naștere trompele cu pavilioanele lor; partea inferioară a trompelor se apropie de linia mediană, se unește, peretele despărțitor dintre ele dispare și se formează o cavitate unică, uterul și vaginul superior. Ductele feminine nu comunică direct cu ovarul.

- *Formarea O.G.I. masculine* – dacă evoluția se face spre masculinizare, involuează și dispar ductele mülleriene (rămân resturi ca hidatida sesilă al lui Morgagni, utricula prostatică etc.). În schimb, se dezvoltă ductele wolffiene; extremitatea lor distală se transformă

în epididim, segmentul mijlociu în canal deferent, iar porțiunea lui terminală în canal ejaculator și vezică seminală. Toate aceste formațiuni se poziționează în raport cu migrarea testiculului.

Dezvoltarea unisexuală a O.G.I. începută către luna a 2-a este terminată către sfârșitul lunii a 3-a. Din acest moment, embrionul posedă al treilea element al sexualizării sale, sexul O.G.I.

De remarcat că organismul, înainte de a poseda O.G.I. unisexuate, este – sub aspectul primordiilor din care acestea se diferențiază – bisexuat sau ambisex, deoarece posedă simultan și ducte masculine (Wolff) și ducte feminine (Müller).

5. Etapa sexualizării organelor genitale externe

O.G.E., atât de deosebite la cele două sexe, provin dintr-un dispozitiv comun care, prin compartimentări și dezvoltări inegale, formează O.G.E. fie de tip masculin, fie de tip feminin.

1. Subetapa ambiguă a O.G.E. – până în luna a 3-a a dezvoltării intrauterine, dispozitivul din care se vor dezvolta O.G.E. ca masculine sau feminine este același, indiferent de sexul genetic, gonadic sau al O.G.E., care până la această dată sunt deja unigene.

Către a 35-a zi, zona caudală a embrionului se prezintă ca o cavitate comună – cloaca, în care se deschid vezica urinară, ductele genitale și intestinul. Aceste formațiuni sunt despărțite între ele prin pereți perineali. La exterior, cloaca este obturată de membrana cloacală. Epiblastul care mărginește aria cloacală formează îngroșări: una mediană – tuberculul genital și altele laterale – plicele sau mugurii genitali.

Mai târziu, pintenul care desparte ductul genital de intestin coboară, izolând deschiderea

intestinului de o cavitate rămasă comună pentru deschiderea urinară și genitală; cloaca dispare și la perineu apar două orificii: unul care corespunde anusului și altul, al cavității rămase, sinusul uro-genital.

2. Subetapa diferențierii unisexuale a O.G.E. – din luna a 3-a și până în luna a 5-a, se începe și se desăvârșește evoluția acestui dispozitiv fie spre tipul masculin, fie spre cel feminin.

Diferențierea se face prin dezvoltări inegale ale pereților despărțitori.

Diferențierea spre O.G.E. masculine – în acest caz, tuberculul genital se alungește și treptat se transformă în organ penian. Pe fața lui inferioară se formează șanțul uretral, în care se deschid vezica și canalul ejaculator. Mugurii genitali laterali participă la formarea organului penian și la închiderea șanțului penian, transformându-l în uretra peniană. Ea se deschide într-un orificiu care centrează glandul penian – meatul urinar care, în porțiunea sa proximală, imediat sub pubis, primește deschiderea canalului ejaculator. Astfel, la bărbat, ductele genitale nu se despart complet de cele urinare; ele au un traiect comun – uretra peniană, care este duct de vehiculare la exterior atât a urinei, cât și a spermatozoidilor. La perineu, la bărbat, se deschide un singur orificiu – anusul.

Din plicile genitale laterale se dezvoltă și cei doi saci scrotali sudați pe linia mediană – rafeul scrotal.

Diferențierea spre O.G.E. feminine – tuberculul genital rămâne nedevelopat și formează clitorisul. Peretele care separă șanțul posterior al vezicii urinare și uretra se îngroașă și împinge vaginul posterior. Astfel, la femeie, se deschid trei orificii: meatul urinar, orificiul vaginal și anusul. Marginile șanțului

urogenital dau naștere labiilor mici, iar mugurii laterali – labiilor mari.

La sfârșitul lunii a 5-a fetale se termină o nouă etapă de sexualizare, a VI-a, și se dobândește un element nou de sexualizare unigenă, sexul O.G.E.

Ca și celelalte structuri sexuale, O.G.E., înainte de a deveni unigene, sunt ambigene.

Odată cu formarea O.G.E. se încheie formarea structurilor sexuale esențiale fecundației: gonadele, ductele de evacuare a gameților și organele copulatoare.

Aceste elemente, deși atât de diferite la bărbat față de femeie, provin din structuri comune, structuri care, înainte de a fi sexual unigene, sunt ambigene.

Dar sexualizarea nu s-a terminat. Mai urmează două etape deosebit de importante pentru rostul sexualizării, deoarece pe parcursul lor se hotărăște funcția acestui eșafodaj. Este vorba despre faza sexualizării neurocomportamentale și pubertare.

6. Etapa sexualizării neurocomportamentale (N-C)

Funcția gonadei este comandată și reglată de către o anumită arie a hipotalamusului, pe care o denumim arbitrar hipotalamus gonadal. Comanda hipotalamică se face prin RH-FSH/LH.

Modalitatea secreției de LH este însă diferită, în raport cu genul sexual: la bărbat, ea este cvasicontinuă, la femeie – pulsatilă, cu pusee de creștere, care se succed într-o anumită ritmicitate.

Comportamentul bărbatului este deosebit de cel al femeii. Deosebiri apar foarte timpuriu – din prima copilărie – și se perfectează pe parcursul vieții. Genul comportamental diferit este înăscut și determinat de prelucrarea diferită (în sens masculin sau feminin) a centrilor nervoși ai motivației sexuale.

Sexualizarea neurocomportamentală la om are loc, probabil, cândva între luna a V-a și luna a VII-a și nu are traducere somatică. Modelul masculin sau feminin al secreției de LH se poate însă obiectiviza prin dozări hormonale, iar comportamentul – prin teste psihologice speciale.

7. Etapa sexualizării puberale desăvârșește procesul de sexualizare atât pe plan morfologic, cât și – mai ales – pe plan funcțional.

- Pe plan morfologic nu se petrec fenomene sexualizante propriu-zise. În schimb, cresc și se maturizează structurile sexuale deja existente, iar unele elemente morfologice ale corpului, având alte funcții și nefiind legate direct de reproducere dobândesc particularități în funcție de genul sexual. Astfel, la băiat se dezvoltă pilozitatea facială, musculatura, se îngroașă vocea etc.; la fetiță se dezvoltă sânii, bazinul, paniculul adipos, apare menstruația etc.

- Pe plan funcțional, pubertatea este plină de evenimente.

Gonadele își încep funcția atât ca organe gametogenetice, cât și ca organe endocrine cu rol principal și specific în sexualizare, dar și cu rol metabolic general (și, firește, nespecific). Fenomenele sunt diferite, în funcție de genul gonadei: testiculul produce spermatozoizi și, prioritar, hormoni masculizanți; ovarul produce ovulul și, prioritar, hormoni feminizanți.

De remarcat este că fenomenele morfologice sexualizante ale pubertății se operează pe structuri cu ambiguitate sexuală, deoarece pot fi tot atât de bine masculinizate sau feminizate.

De asemenea, sub aspect hormonogenetic, gonadele, deși unisexuate, produc hormoni ambigeni, dar cu priorități pentru hormonii sexualizanți de același gen cu gonada care-i produce.

La pubertate se potențează și sistemul de corelație hipotalamo-hipofizo-gonadal, sistem prin care se va asigura funcționalitatea homeostazică a gonadei, datorită căreia își va menține constantă funcția gametogenetică și hormonogenică (ciclul ovarian și menstrual – fig. 162)*, pentru o perioadă de circa 40 de ani (de la pubertate, la climax).

Pubertatea încheie procesul de sexualizare a organismului. Pe parcursul a șapte etape, organismul, din aproape în aproape, și-a definit sexualizarea unigenă, elementele sexuale formate de-a lungul etapelor fiind toate în consens unigen, ca masculine sau ca feminine. Sexualizarea normală nu cunoaște echivoc,

deși inițial există ambiguitate sexuală. De menționat că toate etapele, în mod normal, se derulează în consens cu sexul genic și cromozomial.

Cele mai multe elemente care, pe parcursul procesului de sexualizare, s-au definit ca unisexuate sunt ireversibile. Sexul genetic, gonadal, al organelor genitale interne și externe, ca și sexul neurocomportamental, odată definite ca masculine sau feminine, rămân ca atare și nu mai pot fi modificate. În schimb, elementele sexualizării puberale sunt versatile; sexualizate, ele se pot desexualiza sau resexualiza, după modelul celui alt sex sau al ambelor sexe.

Tabelul XVII

Sexualizarea: modalități, etape, caracteristici

Etapa	Sexualizare	Modalitate		Date	
		Masculină	Feminină		
I	Genică	SRY pozitiv	SRY negativ	0	Embrio-fetală
II	Cromozomială	XY	XX	0	
III	Gonadală	Testicul	Ovar	Între lunile 1-3	
IV	Ducte interne O.G.I.	Derivate Wolff: Epididim Deferent Vezicule seminale Canal ejaculator	Derivate Müller: Trompe Uter Vagin superior	Între luna a 2-a și a 3-a	
V	Organe genitale externe O.G.E.	Penis Orificiu comun uro-genital; Scrot	Clitoris Meat urinar Vagin Labii	Între luna a 3-a și a 5-a	
VI	Neurocomportamentală	LH cu secreție bazală Comportament masculin	LH cu secreție bazală + picuri Comportament feminin	Între luna a 5-a și a 7-a	
VII	Pubertate	Spermatogeneză Emisiuni spermatică Piloziitate facială Voce joasă etc.	Ovogeneză Menstre Sâni Panicul adipos	Între 6 și 12 ani	Puberală

Involuția sexualizării – climacteriu

Funcția reproductivă a organismului este o funcție temporară. Organismul o poate efectua timp de 35-45 ani până la 50-55 de ani când, mai mult sau mai puțin brusc, funcția reproductivă încetează. Organele pe seama cărora ea poate fi efectuată – gonadele – își epuizează programul genetic: gametogeneza și hormonogeneza se suspendă. Aceasta atrage după sine involuția caracterelor sexuale dobândite prin hormonii sexualizanți. Fenomenul este complex. Organismul parcurge o perioadă critică de dezechilibru – climacteriu – care, uneori, prin intensitatea tulburărilor, poate îmbrăca expresii clinice.

Menționăm bruscetea instalării colapsului ovarian, în comparație cu panta descendentă desexualizantă lentă a testiculului.

Integrarea funcțională a gonadei

Gonada este subordonată unor sisteme prin care se asigură atât homeostazia funcțională, cât și integrarea în contextul funcțional al organismului.

Homeostazia funcțională a gonadei

Funcțiile gonadei sunt variabile: ea manifestă, de exemplu, ritmicități cu caracter sezonier, lunar, bihebdomadar, nictemeral etc.

Dar, deși variabile, funcțiile sale se desfășoară între anumite limite rigurose păstrate. Această homeostazie este posibilă datorită unui mecanism complex al unui sistem de funcționalitate căreia gonada îi aparține. Acest sistem are o serie de particularități:

- este format din mai multe dispozitive eșalonate într-o anumită ordine, fiecare dispozitiv având o anumită funcție;
- dispozitivele sunt legate între ele prin mesageri hormonal, diferiți de la dispozitiv la dispozitiv;

- funcțional, dispozitivele se subordonează reciproc: dispozitivul stimulator este controlat de efectul dispozitivului stimulat. Controlul se face prin legături de feedback, legături inverse sau de self-control. Din acest joc: stimulare – inhibiție – stimulare, rezultă homeostazia funcțională a sistemului.

În economia acestui sistem circulă o singură informație, informația de funcționalitate gonadală. Efectul acestei informații este exprimat sub forma gametogenezei și a sexualizării hormonale a organismului.

Din cauza independenței funcționale a dispozitivelor, sistemul este „închis“, dar prin dispozitivul hipotalamic – gonadostat –, dispozitiv care inițiază funcționalitatea sistemului, el este „deschis“, deoarece prin acest dispozitiv primește informații din afara lui, informații pe care nu le mai poate influența.

Structura sistemului este următoarea:

Hipotalamusul gonadal este primul dispozitiv al sistemului și îndeplinește mai multe funcții:

- deține, prin determinism genetic, informația de funcționalitate gonadală;
- eliberează informația sub influența factorilor excitanți sau inhibitori care acționează asupra sa;
- fixează informația pe un mesager LHRH, neurohormon peptidic de producție proprie. Mesajul este secretat după modalități diferite – în funcție de genul sexual – în centri diferiți:
 - constant sau în secreție bazală, modalitate asemănătoare la ambele sexe. Centrul „tonic“ al acestei secreții este situat în zona medio-bazală a hipotalamusului (nucleul arcuat, nucleul ventro-median, eminența mediană);

- pulsatil, sub forma unor descărcări ciclice care se adaugă secreției bazale, modalitate specific feminină. Acest centru ciclic este situat în hipotalamus (cu precădere în aria optică).

LH-RH este deversat în sistemul port hipotalamo-hipofizar și vehiculat pe această cale la hipofiză.

Hipofiza gonadotropă – mesajul purtat de LH-RH este recunoscut pe anumite celule – bazofile – ale hipofizei anterioare (celulele G cu două tipuri: G_1 și G_2). Sub efectul LH-RH ele elaborează doi hormoni gonadotropi: FSH și LH. Ei sunt deversați în circulația generală și poartă mai departe, la nivelul gonadei, mesajul adus până la hipofiză de LH-RH.

Gonada este dispozitivul care, de la pubertate și până la climax, asigură gametogeneza și hormonogeneza sexozilor. Ambele funcții sunt determinate și controlate de hormonii gonadotropi hipofizari. Efectele lor asupra gonadei sunt asemănătoare, indiferent de sexul gonadei; se deosebesc însă prin unele amănunte.

Gonada recunoaște și descifrează mesajul adus de gonadotropi. Informațiile gonadotropilor au asupra gonadei un dublu efect:

- determină maturizarea gameților prin care apoi este transmis în generații mesajul speciei;
- determină mutarea informației sexualizante pe alți mesageri – hormoni gonadici – care vor duce această informație la nivelul receptorilor specifici.

Pentru funcția gametogenetică, gonada apare ca organ terminal: primește informația și o materializează printr-un efect. Pentru funcția hormonogenetică, gonada este însă un organ intermediar, de transmitere mai departe a informației sexualizante. Ea este însă dispozitivul eficient al sistemului, deoarece numai

informația purtată de mesagerii săi poate fi exprimată într-un efect sexual.

Receptorul sexual este dispozitivul care materializează printr-un efect specific informația sexualizantă elaborată de hipotalamusul gonadal.

Receptorul sexual recunoaște mesagerul purtător al informației sexualizante – hormonul sexoid – și, prin sinteza unor proteine specifice – de structură sau enzimatică –, plastificază sexualizarea caracteristică.

Receptorul sexual este dispozitivul „terminus” al unei informații care, elaborată de hipotalamus – hipotalamusul gonadal – parcurge mai multe dispozitive și schimbă mai mulți mesageri, doar ultimii dintre aceștia – hormonii sexuali – putând fi recunoscuți de dispozitivul efector.

Eșalonate în scară, funcțional, dispozitivele sistemului se influențează. Axul hipotalamus gonadal – hipofiză gonadotropă – gonadă – receptor este axul stimulator al sistemului; homeostazia este realizată prin legături de feedback, legături prin care efectul fiecărui dispozitiv subordonat controlează funcția dispozitivului supraordonat.

Datorită legăturilor de stimulare și inhibiție, fiecare dispozitiv al sistemului informează și este informat; informația plecată dintr-un loc ajunge în același loc. Sistemul este închis, în economia lui circulând o anumită informație pentru prelucrarea căreia a fost creat sistemul.

Integrarea gonadei în organism

Hipotalamusul gonadal, pe lângă rolul de a stimula și controla funcția gonadei, îl are și pe acela de a integra gonada în contextul funcțional al întregului organism.

Pentru ca să elibereze informația gonadală pe care o deține, hipotalamusul gonadal

trebuie să fie stimulat. Stimulii de funcționalitate îi primește din afara sa, de la formațiile cu care este corelat: cortex cerebral, sistem limbic, centrii hipotalamici metabolici și vegetativi, alți centri hipotalamici endocrini (tiroidian, corticosuprarenal, prolactinic), cu epifiza etc. Fiecare dintre acești centri elaborează stimuli cu semnificații diferite.

Sistemul limbic, prin circuitul amigdalian, asigură reacții somatomotorii strict individuale, legate de alimentație, apărare etc.; prin circuitul septal, organizează pulsunile sexuale și comportamentul de reproducere. Aceste funcțiuni – unele individuale, altele combinate – sunt integrate de către sistemul limbic și transmise hipotalamusului gonadal.

Din partea epifizei, prin melatonină, hormon secretat cu prevalență noaptea, hipotalamusul primește stimuli inhibitori; de asemenea, din partea prolactinei și a unor hormoni ai glandelor endocrine hipofizodependente.

Cu corticosuprarenala, hipotalamusul gonadal are înrudiri genetice și embrionare care se repercutează puternic în funcționalitatea sa. Deși sunt individualizate, sistemele își împrumută factori operaționali: astfel, LH-ul stimulează și reticulata corticosuprarenală, iar cortizolul inhibă și hipotalamusul gonadal.

Interpus între sistemul nervos central și glandele endocrine, hipotalamusul, prin particularitățile sale, este un dispozitiv intermediar capital: el transferă informațiile (semnalele) nervoase prin mesageri hormonal, făcând posibilă traducerea unui stimul nervos într-un efect endocrin. Mesagerii de transport ai informațiilor nervoase sunt monoaminele (serotonina, dopamina, noradrenalina), elaborate de neuronii monoaminergici ai sistemului nervos. Acești mesageri sunt recunoscuți de neuronii peptidergici ai hipotalamusului, neuroni care transferă informația pe un alt

mesager – *releasing hormon* – mesager peptidic de structură variată, capabil de a fi recunoscut numai de dispozitivul reprezentat de hipofiză.

Stimulii recepționați de hipotalamus produc variații funcționale care, la rândul lor, determină modulații în sistemul gonadal. Încadrate în limitele de funcționalitate admise de sistem, aceste modulații sunt atenuate prin jocul legăturilor de feedback, iar homeostazia funcțională a gonadei este păstrată; dacă modulațiile depășesc limitele adaptative ale sistemului, funcția gonadei este deteriorată.

Dacă reglarea LH-ului se realizează prin feedback-ul determinat de testosteron, estradiol și progesteron la nivel hipofizar, reglarea FSH-ului se realizează și prin două glicoproteine sintetizate la nivel gonadic: inhibina și activina.

Inhibina:

- este o glicoproteină de 31kDa, formată din două subunități α și β ;
- este sintetizată de celulele Sertoli și de celulele granuloase;
- inhibă specific sinteza și eliberarea de FSH (inhibă sinteza subunității β a FSH);
- există două tipuri de inhibină, ab_A și ab_B .

Activina:

- este sintetizată în aceleași celule ca și inhibina;
- se prezintă sub două forme, A și AB;
- stimulează specific eliberarea de FSH.

Pubertatea

Pubertatea este etapa de dezvoltare a organismului situată între perioada copilăriei și cea adultă; este etapa transformărilor prin care copilul devine adult.

În timpul pubertății se desăvârșește norma de creștere și diferențiere a organismului: printr-un joc de accelerare-încetinire a creșterii osoase, se stabilește statura; printr-o dominanță a factorilor anabolizanți se dezvoltă masa proteică, paniculul adipos etc.; printr-o sexualizare activă se îndeplinește dezvoltarea sexuală.

Pubertatea rupe un echilibru, echilibrul copilăriei, pentru a transforma organismul infantil într-un organism cu alți parametri morfologici și funcționali și cu un alt echilibru – organismul adult.

Interpusă între două perioade de echilibru, pubertatea apare ca o stare critică, de dezechilibru.

„Planificarea pubertății“ este făcută genetic și necesită simultaneitatea maturizării biologice a nivelurilor cointeresate: hipotalamo-hipofizar, gonadic și de receptor sexual.

Perioada de desfășurare a pubertății este cuprinsă între 11 și 16 ani, dar data și viteza de desfășurare a fenomenelor puberale sunt eminemamente variabile.

Dacă programul pubertății este planificat genetic, orarul de desfășurare a acestui program este condiționat de factori mezologici. Temperatura mediului ambiant, starea de nutriție colectivă și individuală, nivelul de civilizație și cultură sunt factori incriminați în explicarea diferențelor de orar ale pubertății, existente între populații, colectivități și chiar indivizi. Firește, în ceea ce privește comportamentul individual, un rol deosebit se atribuie predispozițiilor dobândite genetic și stării sănătății. Pubertatea este mai precoce în zonele cu temperatură ridicată, la colectivitățile cu standard de viață crescut, la populațiile mai bine hrănite etc.

Stadiile pubertății

Evenimentele prin care se manifestă pubertatea sunt numeroase și variate. Unele se

desfășoară în sfera creșterii și a maturizării osoase, altele în cea a sexualizării psihocomportamentale etc. Dar, deși sferele manifestărilor se întrepătrund, fenomenele se desfășoară cu anumită regularitate, făcând posibilă ordonarea lor în timp.

Evenimentele care se desfășoară între 10 și 18 ani, după conținutul lor, pot fi clasificate în: etapa prepuberală, etapa pubertății propriu-zise și etapa postpuberală.

Cea mai uzitată și completă clasificare este, însă, cea propusă de Tanner.

Pe baza dezvoltării celor mai caracteristice elemente ale pubertății – firește, diferite la băiat și fată – Tanner stabilește 5 și, pentru unele elemente, 6 grade ale pubertății.

Pentru băiat se iau în considerație dezvoltarea organelor genitale externe (testicule, scrot și penis) și dezvoltarea pilozității pubiene; pentru fată – dezvoltarea sânilor și, de asemenea, pilozitatea pubiană (fig. 163)*.

La băiat

Stadiul I: Prepuber – penisul, testiculul și scrotul au aproximativ aceeași înfățișare și dimensiuni ca la copil.

Pilozitatea pubiană este absentă.

Stadiul II: Scrotul și testiculele se măresc, iar penisul mai puțin sau deloc.

Pielea scrotului se înroșește și își schimbă textura.

Se observă un puf ușor pigmentat și fire răzlețe în special la baza penisului.

Stadiul III: Alungirea ușoară a penisului; creșterea în continuare a testiculelor și penisului.

Pilozitatea întinsă către limita pubelui, cu fir de păr închis la culoare, viguros, ondulat.

Stadiul IV: Creșterea în grosime a penisului și dezvoltarea glandului.

Testiculele și scrotul sunt mari; scrot pigmentat.

Pilozitate de tip adult, dar cu o arie de răspândire mult mai mică.

Stadiul V: Organe genitale externe adulte.

Pilozitate abundentă, acoperind pubele în triunghi.

Stadiul VI: Pilozitate întinsă pe linia albă, sub formă de romb.

La fată

Stadiul I: Prepuber – ușoară reliefare a areolei.

Absența pilozității pubiene.

Stadiul II: Mugure mamar cu reliefare ceva mai pronunțată a areolei – al cărei diametru se mărește.

Puf ușor pigmentat și fire răzlețe, dispuse de-a lungul labiilor.

Stadiul III: Lărgirea și ridicarea ca un mic con a sânului; mamelon invaginat.

Pilozitate întinsă spre linia orizontală a pubelui, cu fir închis la culoare, gros, ondulat.

Stadiul IV: Creșterea în continuare a conului mamar și reliefarea mamelonului.

Pilozitate de tip adult, dar cu arie mai mică.

Stadiul V: Sân matur. Aspect de calotă sferică, mamelon evaginat, areolă și mamelon hiperpigmentate.

Dezvoltare cantitativă și distribuție a pilozității în triunghi, ca la adult.

Mecanismul de declanșare a pubertății

Mecanismul de declanșare a pubertății rămâne încă incomplet elucidat.

Este cert că pubertatea nu se poate produce decât dacă există simultaneitate de maturare biologică la nivel de hipotalamus, gonadă și receptor sexoid.

Elementul declanșator al pubertății pare să fie hipotalamusul gonadal. El deține, codificată genetic, informația sexualizării, planul

și modalitatea ei de realizare. Data intrării în funcțiune a hipotalamusului gonadal, ca și factorul sau factorii care o determină sunt ipotetici. Se incriminează:

- cronogeneticitatea: proprietatea unor determinanți genetici de a deveni activi într-un moment determinant al ontogeniei;
- rolul androgenilor suprarenali asupra hipotalamusului: înainte cu 4-5 ani de a fi declanșată pubertatea, are loc o creștere a androgenilor eliberați de corticosuprarenală – androgeni care ar determina maturizarea hipotalamusului gonadal. După unii, acești androgeni, la nivelul hipotalamusului, ar fi convertiți în estrogeni, iar aceștia ar fi factorii declanșatori ai activității hipotalamusului gonadal;
- rolul epifizei este argumentat de faptul că, la anumite specii, ea reglementează activitatea reproductivă și că la om, la pubertate, se produce o scădere a valorilor circulante ale melatoninei și o creștere rapidă a gonadotrofinelor.

Maturitatea puberală a hipotalamusului gonadal se traduce printr-o creștere a LH-RH-ului, care antrenează o creștere a gonadotrofinelor hipofizare, condiție esențială a intrării în funcțiune a gonadelor.

Receptarea stimulului gonadotrop de către gonade necesită atingerea unui anumit nivel de maturitate din partea acestora; gonadele infantile, transplantate într-un organism adult, nu se maturizează, din contră, dobândesc leziuni involutive.

Gonadele ajunse la vârsta pubertății, receptive la stimulul gonadotrofic, încep biosinteza hormonală. Valorile hormonilor gonadici cresc progresiv și ating pragul de feedback negativ, stabilind mecanismul de autocontrol care va

regla în continuare homeostazia funcțională a sistemului.

De remarcat este însă că, pe parcursul pubertății, sensibilitatea hipotalamusului la retrocontrolul sexoizilor este mică.

Odată cu creșterea hormonilor gonadici și datorită acestora, cresc și proteinele citozolice transportoare de sexoizi, fără de care trans-

portul sexoizilor pe nucleu nu s-ar putea face, iar efectul lor specific nu s-ar materializa.

Deși pubertatea este un fenomen comun ambelor sexe și, în principiu, asemănător, ea diferă printr-o serie de amănunte. Deoarece elementele sexualizării puberale sunt un prețios marker clinic, ele vor fi comentate în mod diferit la băiat și fată.

SEXUALIZAREA PRECOCE (PUBERTATEA PRECOCE)

Sexualizarea precoce se caracterizează prin apariția timpurie a fenomenelor de sexualizare hormonală.

Debutul sindromului se situează înainte de vârsta de 8 ani pentru fată și de 10 ani pentru băiat, cu limita inferioară la 3-4 ani.

Frecvența sexualizării precoce se apreciază a fi de 8 ori mai mare la fete, spre deosebire de băieți, cele mai multe fiind de cauză idiopatică.

Complexitatea fenomenelor de sexualizare este variabilă: de la apariția unui sau a câtorva elemente de sexualizare, la dezvoltarea unei pubertăți complete. Sexualizarea precoce se poate face în același sens cu sexul fundamental (genetic al gonadei), în care cauza este izosexuală, sau în discordanță cu sexul cromozomial și gonadic – heterosexuală.

Sexualizarea precoce heterosexuală a fost expusă într-un alt capitol (v. *Intersexualitățile*).

În funcție de mecanismul de producere a sexualizării precoce (izo- sau heterosexuală) aceasta poate fi: adevărată (vera) sau falsă (pseudopubertate precoce). Reținem această clasificare pentru deosebirea clinică existentă între aceste forme.

Sexualizarea precoce adevărată

Sexualizarea precoce adevărată sau vera este o sexualizare normală, dar apărută de

timpuriu. La realizarea ei participă întregul sistem de funcționalitate gonadal: – hipotalamus-hipofiză-gonadă-receptori –, iar gonada, ca și o gonadă normală, este activată integral atât pe linie hormonogenetică, cât și gametogenetică.

Etiopatogenic, pubertatea precoce adevărată se poate clasifica în:

1. Cu secreție pulsatilă de gonadotropi hipofizari (forme centrale):

a. idiopatică

b. neurogenă:

- tumori – craniofaringiom, pinealom, hamartom, ependimom;

- infecții – abcese cerebrale, encefalite;

- infiltrații – granuloame TBC, sarcoidoză;

- traumatisme.

c. endocrină – hipotiroidism primar.

d. iatrogenă – medicamentoasă (administrare de HCG).

2. Fără secreție de gonadotropi hipofizari (forme periferice):

- testotoxicoză;

- sindromul Albright-McCune.

Din punct de vedere **patogenic** și **fiziopatologic**:

- pubertatea precoce adevărată idiopatică se datorează maturării premature a sistemului nervos central și apare

- cu o frecvență mai mare la sexul feminin;
- leziunile hipotalamusului posterior sau tumorile de vecinătate au un efect iritativ stimulator tradus printr-o secreție de gonadotropi hipofizar de tip pubertar;
- hipotiroidismul primar declanșează pubertatea prin creșterea TRH-TSH, cu antrenarea nespecifică a secreției de gonadoliberină;
- administrarea de HCH determină de obicei pseudopubertate, stimulând hormonogeneza, dar poate activa și gametogeneza;
- testotoxicoza se manifestă printr-o secreție de testosteron (de obicei în cadrul unui leydigiom) care poate maturiza tubii seminiferi învecinați prin efect paracrin.

Semiologie clinică

Modificări ale creșterii staturale – se desfășoară în două faze: în prima fază se accelerează, uneori chiar într-un ritm foarte rapid (1 cm pe lună), pentru ca să se încetinească și să se oprească de timpuriu printr-o maturizare precoce a cartilajelor de creștere. În consecință, copiii afectați se lungesc rapid și-i depășesc pe cei de aceeași vârstă, pentru ca în final să fie ajunși din urmă și depășiți. Talia copiilor cu sexualizare precoce se situează către limitele inferioare ale normalului și este ușor dizarmonică prin modificarea raportului membre-trunchi (membre mai scurte) (fig. 164).

Accelerarea creșterii staturale este primul semn al sexualizării precoce precedând de puțin apariția timpurie a caracterelor sexuale.

Caracterele sexuale se dezvoltă precoce și rapid.



Fig. nr. 164. Pubertatea precoce adevărată: băiat în vârstă de 10 ani cu spermogramă normală.

La băiat:

- testiculele se hipertrofiază;
- penisul crește în lungime și circumferință;
- se dezvoltă pilozitatea pubo-axilară;
- apare acneea facială și seboreea;
- vocea își schimbă tonalitatea, se îngroașă;
- uneori apare ginecomastia.

La fetiță:

- sânii încep să se dezvolte, mamelonul se reliefează, areola crește în diametru, se pigmentează;
- vulva coboară și labiile se hipertrofiază;
- pilozitatea pubo-axilară ia aspect puber;
- menstrele apar și se perpetuează mai mult sau mai puțin regulat;
- bazinul se lărgeste și paniculul adipos se dispune după topografia caracteristică.

Aspectul general este de matronism în miniatură. De remarcat că între dezvoltarea

sânilor și apariția primei menstrue nu se interpune decalajul de cca 2 ani existent într-o pubertate normală.

• Tulburări de comportament – pulsuniile sexuale apar precoce și produc manifestări sexuale paradoxale pentru această vârstă (erecții, poluții, ejaculări, masturbație etc.).

Inteligența rămâne corespunzătoare vârstei cronologice.

Semiologia de laborator

- sexoizii gonadali specifici – testosteronul la băiat, estrogenii la fată –, dozați în plasmă sau urină, depășesc net valorile vârstei și se apropie de valorile puberale sau adulte.
- sexoizii suprarenali – DHA și androstendionul – sunt adesea ușor crescuți pentru vârsta respectivă.
- FSH și LH plasmatic sunt crescuți, asemănător celor de la pubertate.
- stimularea cu LH-RH determină răspunsuri de tip pre- sau puberal.
- radiografia craniană, arterioencefalografia, scintigrama encefalică, encefalotomografia computerizată, examenul fundului de ochi etc. sunt metode capabile să descopere o eventuală tumoră cerebrală incriminabilă.

Pseudosexualizarea precoce

Pseudosexualizarea precoce sau sexualizarea precoce falsă este o sexualizare care se operează fără participarea hipotalamusului gonadal și a gonadei. Chiar dacă în unele cazuri participă gonada (de exemplu, tumori secretante ale gonadei), contribuția ei este parțială, numai pe linie hormonală; gametogeneza este constant inexistentă.

În cazul în care caracterele sexuale secundare apărute precoce concordă cu fenotipul sexual, pseudopubertatea precoce este izosexuală, iar dacă acestea sunt ale sexului opus, pseudopubertatea este heterosexuală.

Etipatogenie

a. Pseudopubertatea precoce izosexuală:

La băieți – apare în:

• hiperplazia adrenală congenitală (deficit de 21-hidroxilază sau de 11-hidroxilază);

- tumoare suprarenală virilizantă;
- tumori secretante de HCG (teratoame, germinoame, carcinoame hepatice);
- tumori testiculare;
- iatrogen – după administrarea steroizilor anabolizanți.

La fete – apare în:

- tumori ovariene secretante de estrogeni;
- sindromul McCune-Albright;
- tumoare suprarenală feminizantă.

b. Pseudopubertatea precoce heterosexuală:

La băieți – apare în condițiile unui exces de estrogeni, în caz de:

- tumoare suprarenală feminizantă;
- creștere a conversiei extraglandulare de androgeni circulanți în estrogeni;

La fete – apare în contextul unui exces androgenic, în:

- hiperplazia adrenală congenitală și tumori suprarenale virilizante;
- tumori ovariene virilizante;
- iatrogen – după administrare de medicație androgenică.

Și în cazul pseudosexualizării precoce se constată modificări staturale și fenomene de sexualizare hormonală asemănătoare celor descrise de sexualizarea precoce ade-vărată.

În schimb, lipsesc:

La băieți – modificarea de volum a testiculelor (în afară de cazul unei tumori orhite, de regulă, unilaterală), ejaculatul și spermatogeneza.

La fete – menstrre neregulate, anovulatorii (absența corpului galben).

Alături de fenomenele de sexualizare precoce, sunt prezente semne caracteristice cauzei determinante: de tumoare corticosuprarenală sau gonadică etc.

Clinic, sexualizarea precoce se mai poate prezenta sub următoarele forme:

Pubertatea avansată

Este o pubertate normală, apărută între vârsta limită inferioară și cea medie: între 10 și 12 ani pentru băieți, între 9 și 11 ani pentru fete. Desfășurarea sexualizării puberale este normală, dar închiderea cartilajelor de creștere este precoce, rezultând o ușoară hipotrofie staturală. Nu necesită tratament.

Telarha precoce

Dezvoltarea precoce a sânilor la fete este fiziologică atunci când are loc în primele zile după naștere sau între 6 și 12 luni. În ambele cazuri, dimensiunile sunt mici (diametru sub 3 cm) și involuția spontană.

Adevărata telarhă precoce are loc între 9 și 11 ani și este lipsită de semnificație patologică: este un fenomen izolat de pubertate avansată. Dacă dimensiunile sunt mici (sub 5 cm),

poate involucra spontan sau poate rămâne până la vârsta pubertății.

Nu necesită tratament.

Pubarha precoce

Creșterea precoce a pilozității pubiene și/sau axilare este consecința secreției precoce de androgeni corticosuprarenali (adrenarha precoce).

Nu necesită tratament.

Tratamentul este în funcție de cauză.

Tumorile se extirpă chirurgical.

Formele idiopatice se tratează medicamentos. Se pot folosi:

Medroxiprogesteron – progestativ de sinteză, cu efect antigonadotrop. Se administrează compr. de 10 mg 2-6/24 ore, în doze zilnice fracționate; similare: *Farutal* și *Provera*.

Androcur – Cyproteronacetat în tabl. a 50 mg și 10 mg; are acțiune de frânare a secreției hipofizare de gonadotropi și de blocare a 5 α -reductazei, enzimă de transformare a testosteronului în dihidrotestosteron. Doza zilnică – 70-100 mg/m².

Danol – *Danazol* – inhibă secreția de gonadotropi. Caps. a 100 mg. Se administrează 100-400 mg/zi.

Lupron – agonist LH-RH care, administrat în doze repetate, continue, inhibă secreția de gonadotropi și suspendă funcția gonadică. Din aceeași familie cităm: *Buserelin* și *Nafarelin* (agoniști sintetici) etc.

INSUFICIENȚA GONADICĂ

Insuficiența gonadică determină o simptomatologie clinică ce depinde de:

- tipul gonadei;
- vârsta la care survine insuficiența gonadică;
- intensitatea insuficienței gonadice;
- determinismul insuficienței gonadice.

Tipul gonadei

Rolul gonadei este diferit, după cum gonada este de sex masculin – testicul – sau feminin – ovar.

Testiculul efectuează procesul de masculinizare activ, în toate etapele sexualizante postorhigenetice: masculinizarea ductelor interne, a organelor genitale externe și masculinizarea hormonală pubertară. În perioada postpubertară, testiculul întreține masculinizarea dobândită anterior.

Ovarul are un rol activ în feminizare doar în perioada pubertară în menținerea feminizării.

Dat fiind rolul diferit al testiculului și al ovarului în sexualizare, în patologia gonadică, vârsta la care apare o tulburare gonadică dobandește o valoare deosebită în prefigurarea tabloului clinic.

Vârsta la care survine insuficiența gonadică

a) În ceea ce privește testiculul, rolul său este de a masculiniza un organism care, în

absența gonadelor, s-ar feminiza, și aceasta indiferent de sexul său genetic. În consecință, insuficiența orhitică determină, în raport cu momentul apariției sale:

- Intersexualitatea ductelor interne și/sau a organelor genitale externe, dacă insuficiența orhitică se manifestă în diferite etape ale sexualizării fetale.

- Insuficiența masculinizare pubertară, dacă insuficiența orhitică apare în copilărie sau intrapubertar.

- Pierderea caracterelor de masculinizare pubertară, dacă insuficiența orhitică apare postpubertar.

b) În ceea ce privește ovarul, rolul său limitându-se doar la feminizare pubertară și postpubertară, insuficiența ovariană nu va afecta decât feminizarea acestor etape.

Intensitatea insuficienței gonadice

Gonada poate fi scoasă din funcțiune total (agonadism) sau parțial (hipogonadism). În funcție de sexul gonadei și de vârsta la care apare insuficiența gonadică, intensitatea ei modifică semnificativ tabloul clinic.

a) În ceea ce privește testiculul:

- Anorhitia intrauterină interzice masculinizarea ductelor interne și/sau externe, astfel că ele se dezvoltă după modelul feminin. Anorhitia prepubertară anulează total masculinizarea pubertară, iar anorhitia postpubertară

determină involuția completă a caracterelor sexuale masculine dobândite la pubertate.

- Hipoorhizia intrauterină face ca organele genitale interne și/sau externe să se dezvolte ambisex – cu elemente care să evoce și masculinizarea și feminizarea. Hipoorhizia prepubertară permite apariția – însă incompletă – a caracterelor specifice masculine, iar hipoorhizia postpubertară – ștergerea lor parțială.

b) În ceea ce privește ovarul:

- Anovaria prepubertară anulează feminizarea pubertară; anovaria postpubertară determină involuția totală a caracterelor de feminizare perfectate pe timpul pubertății.

- Hipoovaria prepubertară inițiază un proces de feminizare pubertar atenuat și incomplet; postpubertar, determină involuția parțială a feminizării dobândite pubertar.

Determinismul insuficienței gonadice

Insuficiența gonadică însumează o serie de semne care îi sunt caracteristice și o definesc ca sindrom constituit.

Dar acestui sindrom specific i se pot asocia și alte semne, proprii cauzei care-l produce: tulburări genetice, hipotalamice, endocrine, tumorale, inflamatorii etc.

Forma cea mai pură – cvasiexperimentală – a insuficienței gonadice o constituie sindromul de castrare.

În cadrul insuficiențelor gonadale, și în special a celei orhite, vârsta la care apare sindromul diferențiază forme clinice a căror simptomatologie, deși are aceeași cauză – insuficiența gonadică –, este foarte diferită. În perioada pubertară sau postpubertară – perioadă în care, de obicei, sunt examinați bolnavii de către medic – manifestarea insuficiențelor gonadale se uniformizează. Pentru a nu îngreuna textul cu repetiții, vom descrie caracterele generale pubertare și postpubertare ale insu-

ficienței gonadale într-un capitol aparte, capitol în care ne vom referi la fiecare formă clinică, menționând – atunci când este cazul – eventualele particularități ale formei clinice respective.

Manifestări pubertare și postpubertare în insuficiența gonadică

Semnele insuficienței gonadale pubertare și postpubertare depind, așa cum am arătat, de sexul gonadei afectate (testicul sau ovar) și de intensitatea insuficienței (agonadism sau hipogonadism).

Insuficiența orhitică

Insuficiența orhitică reprezintă deficiența funcțională a gonadei masculine și induce o simptomatologie clinică ce depinde de etiologia și intensitatea insuficienței gonadice, precum și de vârsta la care survine.

Astfel, în raport cu momentul apariției sale, insuficiența orhitică determină:

- intersexualitatea ductelor interne și/sau OGE – dacă se manifestă în timpul sexualizării fetale;

- insuficiența masculinizare pubertară – dacă insuficiența orhitică apare în copilărie sau intrapubertar;

- pierderea caracterelor de masculinizare pubertară, dacă insuficiența testiculară apare postpubertar.

Testiculul poate fi scos din funcțiune total (anorhizie) sau parțial (hipoorhizie), intensitatea insuficienței gonadice modificând semnificativ tabloul clinic.

Clasificare etiopatogenică:

Insuficiența orhitică primară

A. Forme clinice cu fenotip masculin, dar cu proces de masculinizare deficitar,

care reprezintă o consecință a insuficienței orhitece survenite postnatal:

1. anorhitia dobândită;
2. sindromul testiculelor dispărute;
3. sindromul testiculelor rudimentare;
4. sindromul Klinefelter;
5. sindromul „dublu mascul”;
6. sindromul Turner masculin.

B. Forme clinice cu intersexualitate, o consecință a insuficienței orhitece survenite încă din perioada de sexualizare a structurilor embriofetale:

1. testiculul feminizant;
2. sindromul testiculelor afuncționale;
3. sindromul de agenezie leydigiană;
4. disgenezia monoorhitică ;
5. sindromul Royer;
6. sindromul Reifenstein.

Insuficiențele orhitece secundare

A. Hipoorhitiile hipotalamice (prin afectarea secreției gonadoliberinei):

- sindromul Morsier-Kallmann;
- hipoorhitismul hipogonadotrop solitar;
- hipoorhitismele hipotalamice lezionale cauzate de tumori, traumatisme, infecții etc;
- hipoorhitiile hipotalamice plurimal-formative:
- sindrom Prader-Willi;
- sindrom Lynch ;
- sindrom Laurence-Moon ;
- sindrom Del Castillo-Trabuco-Onativa;
- sindrom Aarskog;
- ataxia cerebeloasă familială.
- hiperprolactinemia de cauză hipotalamică.

B. Hipoorhitiile hipofizare (prin tulburări în secreția gonadotropilor) se asociază:

- nanismului hipofizar;
- panhipopituitarismului adultului;

- gigantismului și acromegaliei;
- bolii Cushing.

C. Insuficiențele orhitece secundare altor tulburări endocrine apar în hipo- sau hipertiroidii, boala Addison sau sindromul Cushing.

D. Hipoorhitiile metabolice – din diabet zaharat, obezitate, hepatită cronică, ciroză.

Anorhitia

Anorhitia definește absența testiculelor. Acestea sau nu se formează (disgenezie orhitică pură) sau se formează, dar dispar (testicule dispărute sau *vanishing testis*), dispariție ce poate fi precoce – prenatală – sau tardivă – postnatală. Anorhitia dobândită, care se instalează după extirparea testiculelor din necesități chirurgicale sau deliberat (ritual sau punitiv), este anorhitia de castrare sau apărută după distrucția lor funcțională.

Etiopatogenie. Fiziopatologie

Anorhitia precoce presupune agenezia gonadei sau dispariția sa foarte timpurie (între luna a 2-a și a 5-a intrauterină). Tulburările de masculinizare sunt profunde: în caz de anorhizie survenită între prima și a doua lună embrionară, întreaga sexualizare postgonadală se edifică pasiv în sens feminin, iar sexualizarea puberală nu mai are loc. Dacă anorhitia se produce între luna a 2-a și a 5-a, în perioada de sexualizare a organelor genitale interne (luna a 2-a și a 3-a), a organelor genitale externe (luna a 3-a și a 5-a) și a sexualizării neuro-comportamentale (luna a 5-a și luna a 7-a), tulburările de masculinizare vor fi în raport cu momentul producerii anorhitei și va apărea intersexualitate în toate cazurile.

Anorhitia idiopatică postnatală se caracterizează prin dispariția testiculelor, după ce în perioada embriofetală ele au existat și au funcționat normal, edificând tractul genital

masculin. Copilul are toate elementele sexului masculin, mai puțin testiculele, iar la pubertate nu se sexualizează.

Anorhithia tardivă poate fi consecința unei castrări mecanice (chirurgicale sau traumatice) sau a unei distrugerii funcționale (radice, chimice sau infecție masivă și distructivă a testiculului).

Morfotipul și comportamentul înregistrarea modificări de insuficiență gonadică severă, diferite, însă, în funcție de vârsta la care apar. Absența bagajului hormonal sexualizant fie nu inițiază procesul de sexualizare, fie îl întrerupe și duce la diminuarea sa progresivă. Survenită prepubertar, anorhithia determină tulburări de creștere și dezvoltare, iar fenomenele de sexualizare pubertară nu sunt inițiate. Survenită postpubertar, după instalarea fenomenelor de sexualizare caracteristice pubertății, anorhithia duce la involuția treptată a acestor caractere sexuale.

Anorhithia prepubertară

Ieșirea completă din funcțiune a testiculului, surprinzând organismul în plin proces de creștere și diferențiere, modifică profund norma de dezvoltare a acestuia.

Semiologie clinică

Morfotipul subiecților se abate de la normal, astfel că se prezintă sub unul dintre următoarele aspecte:

- Aspect eunucoid: disproporție mare între trunchi și membre anormal de alungite, care fac ca talia să se situeze la limita superioară a normalului sau să o depășească uneori, și torace îngust, cu bazin bine dezvoltat.
- Aspect macroskel: talie înaltă, membre inferioare ușor alungite, bazin și umeri înguști, dar egal dezvoltati.

- Aspect hipoandric: talie normală, dar bazin ceva mai bine dezvoltat față de umeri, care sunt înguști.

- Aspect ginoid: talie mică sau mijlocie, membre inferioare ceva mai alungite; domină dezvoltarea bazinului față de umeri.

Paniculul adipos poate fi:

- slab dezvoltat, greutatea situându-se sub cea corespunzătoare taliei;
- bine dezvoltat, greutatea depășind valorile corespunzătoare taliei; paniculul adipos are distribuție particulară, feminoidă: periarticular, mamă, etajul inferior al abdomenului, pube, coapse, fese.

Uneori, se observă o tendință clară spre obezitate.

De remarcat că paniculul adipos și chiar obezitatea se dezvoltă frecvent prin morfotipurile ginoide sau hipoandrice.

Musculatura: slab dezvoltată, cu caracter alungit, feminoid, cu forța musculară și rezistența la efort scăzute.

Tegumentele: subțiri, fine, delicate, palid-ceroase. Tegumentele feței sunt brăzdate de cute fine și dese, mai ales în jurul gurii, pretragian, în dreptul unghiului extern al ochilor.

Pilozitatea: profund modificată.

- Pilozitatea sexuală – pilozitatea facială lipsește sau este redusă la câteva fire răzlețe, situate pe regiunea mentonieră sau pe buza superioară.

- Pilozitatea pubiană lipsește sau este slab reprezentată, în acest caz limitându-se la triunghiul pubian, fără a avansa pe linia albă.

- Pilozitatea axilară este absentă sau rară.

- Pilozitatea corporală practic lipsește: firul este subțire, debil, ceea ce conferă tegumentelor un aspect glabru.

- Pilozitatea scalpului este bine reprezentată: densă, cu firul dens sau rezistent. Calviția și caniția sunt excepționale, părul capului fiind

bogat și închis la culoare la vârste înaintate, cu inserția frontală occipitală joasă, fără conturarea golfurilor frontale.

Vocea rămâne infantilă, nemodificată.

Organele genitale externe păstrează caracterile infantile:

- penis mic, subțire, cu prepuț alungit, greu decalotabil;
- scrot nedevelopat, nefaldurat, nepigmentat, uneori „în desagă” sau dezvoltat unilateral;
- testicule mici, cu sensibilitate diminuată, moi sau dure.

Uneori, poate fi constatată criptorhidie uni- sau bilaterală.

Dezvoltarea psihocomportamentală – inteligența este normală.

- Psihic, se dezvoltă complexe de inferioritate, de frustrare, iar în comportament apar note de infantilism.

- Libidoul este absent, individul manifestând cel mult elemente de comportament sexual de împrumut.

Semiologia de laborator

Sunt semnificative dozările hormonale care arată:

- scăderea testosteronului plasmatic mult sub valorile normale;
- scăderea eliminărilor urinare de testosteron glicuronid;
- scăderea eliminărilor de 17-Cs;
- gonadotrofinele scăzute sau crescute în raport cu forma secundară sau primară a anorhitei.

Examenul radiologic arată persistența cartilajelor de creștere osoasă după vârsta normală de închidere.

Anorhitia postpubertară

După instalarea fenomenelor de sexualizare caracteristice pubertății, anorhitia,

lipsind organismul de hormonii necesari menținerii lor, duce la involuția progresivă a caracterelor sexuale.

Pilozitatea sexuală începe să se rarească, dispărând complet în unele zone.

Părul de pe față crește încet, așa că trebuie ras mai rar; densitatea părului scade, mai întâi pe fețele externe ale obrazilor, apoi pe bărbie și buza superioară.

Pilozitatea de pe regiunea anterioară a pieptului dispare.

Pilozitatea de pe linia albă dispare.

Pilozitatea pubiană se rarește, reducându-se substanțial.

Părul de pe corp se subțiază, devine fragil și cade.

Pilozitatea capului rămâne nemodificată.

Tegumentele devin palide, fine și pe față apar cute dese și fine.

Masele musculare se diminuează ca volum, forța musculară scade.

Paniculul adipos se dezvoltă până la proporții de obezitate. Distribuția adipozității împrumută modelul feminin.

Vocea își pierde gravitatea și se subțiază.

Organele genitale externe – penisul își pierde turgescența, scrotul se depigmentează, se relaxează, iar reflexul cremasterian dispare.

Comportamentul sexual se modifică: libidoul scade, erecțiile sunt rare și incomplete, ejacularea este întârziată sau absentă.

Semiologia de laborator

- Valorile testosteronului plasmatic și ale glicuronidului de testosteron se prăbușesc.

- Gonadotrofinele urinare au valori diferite în raport cu forma clinică.

Hipoorhitia prepubertară

Morfotipul îmbracă aspecte asemănătoare celor din anorhizie, dar mai atenuate.

Paniculul adipos este normal, slab dezvoltat sau bine dezvoltat, în care caz se distribuie după topografia feminină.

Musculatura: relativ slab dezvoltată.

Tegumentele: subțiri, moi.

Pilozitatea:

- Pilozitatea sexuală se dezvoltă târziu, lent și incomplet.

Pilozitatea feței în final este rară, uneori cu zone glabre; firul de păr crescând încet, individul nu trebuie să se bărbiească des.

Pilozitatea pubiană – de la fire răzlețe, până la relativ bine dezvoltată – nu depășește niciodată linia pubiană.

Pilozitatea liniei albe și a regiunii anterioare a toracelui lipsește sau este prezentă doar prin câteva fire.

- Pilozitatea corporală este debilă și săracă.

Vocea nu are niciodată tonalități grave, baritonale, ci de alto sau este bitonală.

Organele genitale externe sunt subdezvoltate: penisul este relativ mic; scrotul, dezvoltat și slab pigmentat.

Comportamentul sexual: pulsioni sexuale diminuate.

Semiologia de laborator

Se constată valori subnormale ale testosteronului plasmatic și glicuronidului de testosteron.

Hipoorhitia postpubertară

Manifestările clinice privind sexualizarea sunt atenuate și constau din involuția discretă a caracterelor sexuale perfectate la pubertate, direct proporțional cu gradul de afectare orhitică:

- ușoară rărire a pilozității faciale, pubiene, a liniei albe și a regiunii anterioare a toracelui;
- tendință de dezvoltare a paniculului adipos;

- scăderea interesului sexual și tulburări de dinamică sexuală: erecții incomplete sau abandonatoare, ejaculări rapide sau întârziate etc.

Forme clinice ale insuficienței orhitice

Așa cum am mai arătat, insuficiența orhitică poate determina, în raport cu vârsta apariției:

- Forme clinice cu fenotip masculin, dar cu proces de masculinizare deficitar: consecință a insuficienței orhitice survenite postnatal, după masculinizarea embriofetală.

- Forme clinice cu intersexualitate, consecință a insuficienței orhitice survenite încă din perioada de sexualizare a structurilor embriofetale.

Forme clinice cu fenotip masculin

Anorhitia dobândită

Anorhitia dobândită se poate instala după extirparea chirurgicală (necesară) a testiculelor, accidental – prin traumatism – sau deliberat – ritual (nu se mai practică).

Survenită prepubertar, reproduce în întregime simptomatologia expusă anterior, cu următoarele remarci:

- Puseul de creștere prepubertară este mai accelerat decât la subiecții normali și continuă după vârsta normală a închiderii cartilajelor de creștere. Din acest motiv, morfotipul îmbracă cea mai caracteristică formă a tipului „eunucoid“.

- Radiografia cartilajelor de creștere arată persistența lor la o vârstă la care ar fi trebuit să fie închise.

- Pungile scrotale sunt lipsite de conținut și păstrează urmele cicatricei prin care s-a produs ablația testiculelor.

Survenită postpubertar, anorhitia prin castrare reproduce simptomatologia anorhitei postpubertare.

Dozările hormonale arată valori extrem de scăzute ale testosteronului plasmatic sau urinar. În schimb, valorile gonadotrofinelor urinare sunt crescute.

Sindromul „testiculelor dispărute“

Este cunoscut în literatura medicală și sub denumirea de „anorhizie pură“, „the vanishing testis“.

Este o anorhizie survenită în perioada fetală, dar după ce testiculele au existat și, competente funcțional, au masculinizat tractul genital intern și extern.

- la naștere, organele genitale externe sunt masculine, normal conformat, dar scrotul este lipsit de testicule;
- la vârsta pubertății caracterele specifice de masculinizare nu apar și se perfecțază simptomatologia caracteristică anorhiziei;
- testosteronul plasmatic și urinar este practic nul;
- gonadotrofinele hipofizare urinare au valori mari;
- laparotomia practică în scopul descoperirii testiculelor se dovedește inutilă; se pot evidenția cel mult vestigii anhistice, colate pe un epididim hipoplazic.

Sindromul „testiculelor dispărute“ se poate instala și postpubertar, determinând o simptomatologie întru totul asemănătoare celei descrise în anorhizia postpubertală. De remarcat:

- absența testiculelor din scrot, în care însă se găsesc canalele deferente și epididimul;
- valori extrem de scăzute ale testosteronului;
- valori crescute ale gonadotrofinelor.

Sindromul „testiculelor rudimentare“

Indivizii afectați de acest sindrom prezintă:

- morfotip variabil, putând îmbrăca unul dintre modelele insuficienței orhiteice;
- uneori malformații morfologice asemănătoare celor din sindromul Turner masculin;
- organe genitale externe masculine normal conformat, dar infantile;
- testicule prezente în scrot, dar foarte mici și dure;
- examenul morfopatologic al gonadei arată țesut orhiteic de aspect infantil, fără leziuni patologice;
- ceea ce caracterizează sindromul este lipsa de răspuns a testiculelor la stimularea gonadotropă.

Sindromul Klinefelter

Sindromul Klinefelter este o disgenezie orhiteică, ce devine manifestă clinic la pubertate. Vârsta pubertății este atinsă și depășită, fără ca fenomenele de sexualizare pubertară să apară sau, dacă au loc manifestări de masculinizare, ele sunt tardive și incomplete. Frecvența sindromului Klinefelter este de 1:1000 de nou-născuți de sex masculin și se asociază cu vârsta crescută a mamei la naștere.

Etiopatogenie

Cauza sindromului este reprezentată de non-disjuncția cromozomială a perechii de cromozomi X.

- Morfotipul sexual îmbracă una dintre formele caracteristice insuficienței orhiteice: eunucoid, macroskel, hipoandric sau ginoid. Forma eunucoidă și cea hipoandrică sunt cele mai frecvente (fig. 165, A, B).

- Paniculul adipos, relativ bine dezvoltat, mai ales în formele ginoide sau macroskele, are distribuție feminoidă.

- Musculatura este slab dezvoltată, vocea neformată, tegumentele palide, subțiri, delicate.

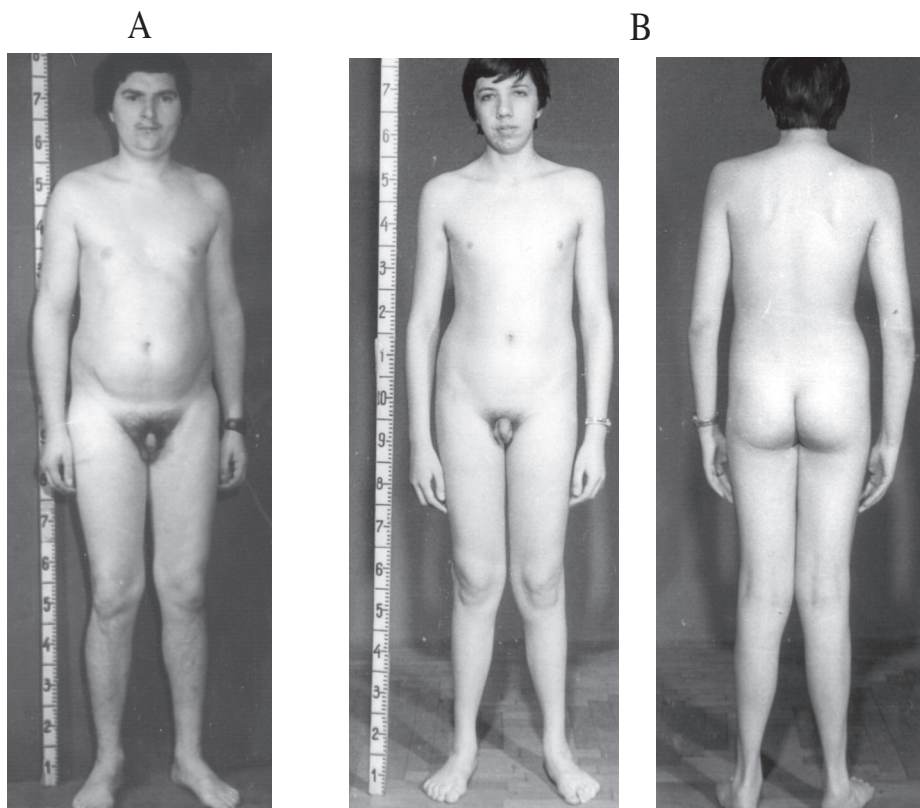


Fig. 165. Sindrom Klinefelter: A. aspect hipoandric; B. aspect eunocoid.

Ceea ce particularizează sindromul sunt următoarele simptome:

- ginecomastia este frecventă, dar nu obligatorie; apare la pubertate sau după aceea, de obicei bilateral, simetric (fig. 166) sau asimetric; poate fi și unilaterală, volumul variază de la cel al unui placard lenticular submamelonar la cel al unei portocale;
- organele genitale externe sunt masculine, penisul infantil, subdezvoltat sau normal;
- scrotul este uneori flasc, alteori redus ca volum, cu reflexul cremasterian diminuat sau abolit.

Testiculele sunt foarte mici – sub 1 cm –, de obicei dure, uneori moi și întotdeauna

insensibile la presiune. În contrast cu dimensiunile reduse ale testiculelor, epididimul este aproximativ normal dezvoltat.

- Dezvoltarea psihointelectuală deficitară face ca procesul de școlarizare să decurgă greoi; indivizii sunt însă apti să învețe o meserie. Adesea sunt lăudăroși, confabulanți și mitomani, în stare să comită delikte minore.

- Pulsunile sexuale, deși absente sau mult diminuate, nu sunt recunoscute; din contră, sunt exagerate verbal.

Semiologia de laborator evidențiază insuficiența gonadică primitivă.

- Valorile testosteronului plasmatic și urinar sunt mult scăzute față de normal.

- Gonadotrofinele hipofizare urinare sunt crescute.

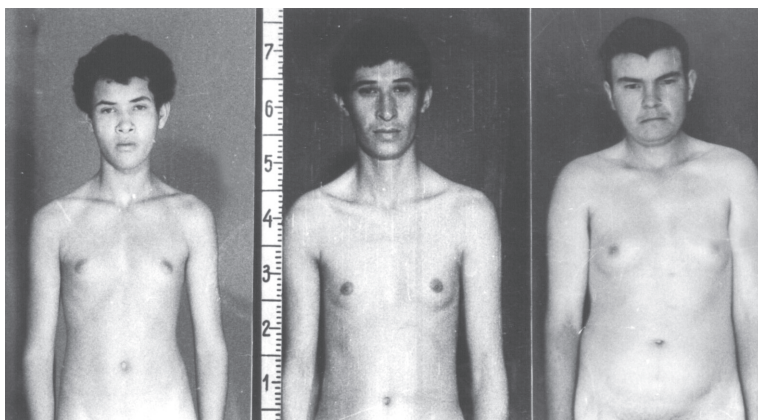


Fig. 166. Sindrom Klinefelter cu ginecomastie.

• Specificitatea sindromului constă însă în modificările citogenetice și morfopatologice ale gonadei.

• Cromatina sexuală (testul Barr) este pozitivă, excepțional negativă, situație în care trebuie suspectat un mozaicism cromozomial.

• Cariotipul prezintă modificări caracteristice: formula clasică este 47, XXY. Există însă numeroase variante cu aspect de mozaicisme cu două sau mai multe formule cromozomiale: 46, XY/47, XXY; 45,XO/47, XXY; 45,XO/46, XY/46, XY/47, XXY etc.

• Examenul biptic al țesutului gonadal arată ca leziuni esențiale: hialinizarea tubilor seminiferi, cu alterarea liniilor de spermatogeneză, fibrozarea țesutului intertubular, cu puține celule Leydig, dispersate sau aglomerate în microadenoame. Pe acest fond se descriu variații care pot merge până la hialinizarea completă a tubilor cu dispariția celularității lor.

• Azoospermie.

Sindromul „dublu mascul”

Sindromul „dublu mascul” sau sindromul „XYY” definește o disgenезie orhitică determinată de o anomalie cromozomială specifică,

și anume: prezența în formula cromozomială a unui Y supranumerar.

Simptomatologia clinică este necaracteristică. Cei mai mulți purtători ai unei astfel de anomalii sunt normali. Unii însă prezintă tulburări variate, ca:

- talie înaltă, dar armonică proporțională;
- dezvoltare musculară bună, de tip athletic;
- uneori dismorfii scheletice: cranio-faciale, ale coloanei vertebrale sau membrilor;
- uneori sexualizarea deficitară și note ginoide în ceea ce privește topografia țesutului adipos sau prezența ginecomastiei; sterilitate;
- tulburări comportamentale: impulsivitate, agresivitate, asociabilitate, tendința de a comite infracțiuni, delict etc.

În cazurile cu tulburări de sexualizare, la examenul histologic, testiculele prezintă leziuni ale epiteliului germinativ, cu blocarea spermatogenezei.

Ceea ce caracterizează sindromul este însă existența unei formule cromozomiale 47, XYY sau, mai rar, 46, XY/47, XYY.

Sindromul Turner masculin

Sindromul Turner masculin este un sindrom de insuficiență orhitică gonadodisgenetică, aceștia asociindu-i-se numeroase malformații.

- Statura este hipotrofică, înălțimea situându-se, în medie, la 155 cm.

- Aspectul dizarmonic, îndesat, se datorește toracelui lat și membrilor inferioare scurte.

- Malformațiile morfologice sunt cât se poate de variate; luate pe fiecare individ, însă, însumează un număr redus de malformații mai mult sau mai puțin bine conturate.

Într-o serie de 25 de cazuri, aceste malformații au fost:

- gât palmat – *pterygium colli* –, fald tegumentar întins posterior, pe fețele laterale ale gâtului, de la apofizele mastoide la acromion;
- palat înalt și boltit – ogivă palatină;
- deformații toracice: torace lat cu grilaj costal bombat, stern înfundat, *scapulae allata* etc;
- malformații cardiace: coarctarea aortei, comunicații intercavitare etc;
- urechi implantate jos, orificiul auricular situându-se în prelungirea ramului orizontal al mandibulei;
- inserția joasă a părului pe ceafă;
- ochi îndepărtați – hipertelorism;
- pliu palpebral în unghi intern al ochiului, mascând caruncula lacrimală – epicanthus;
- bărbie mică (micrognație) și trasă înapoi (retrognatie);
- metacarpie scurte (brahimetacarpie), în special pentru metacarpielele IV și V;
- ptoză palpebrală;
- facies asimetric;

- poziție oblică a fantelor palpebrale;
- gât scurt;
- exoftalmie.

Ca valoare semiologică, hipotrofia staturală, gâtul palmat și aspectul îndesat sunt cele mai importante; frecvența celorlalte malformații este variabilă.

- Tulburările de dezvoltare constau în întârzierea apariției dinților, mersului, limbajului vorbit, întârzierea dezvoltării psihointelectuale, care rămâne subnormală.

- Organele genitale externe sunt masculine și, în majoritatea cazurilor, normal conformate:

- penisul normal, mic sau mai mare în comparație cu copiii de aceeași vârstă;
- testiculele: coborâte în burse sau criptorhidie, uni- sau bilateral.

- Sexualizarea pubertară nu are loc sau înregistrează un deficit marcat.

Semiologia de laborator

Determinările hormonale confirmă insuficiența gonadică primitivă: testosteronul este scăzut, gonadotrofinele – crescute.

Examenul histopatologic al gonadei stabilește tipul disgenetic al leziunii orhite: tubi seminiferi hialinizanți, celularitate tubulară compromisă, țesut interstițial sărac.

Citogenetic, în majoritatea cazurilor se constată cariotipul aparent normal – 46, XY – dar și variante, de exemplu: 45, X/46, XY.

Forme clinice ale insuficienței orhite cu intersexualitate

Testicul feminizant

Este cunoscut în literatura de specialitate și sub denumirile: „hermafroditismul orhitic funcțional“, „sindromul Morris“, „sindromul femeilor fără păr“, „sindromul de rezistență periferică la androgeni“.

Este o formă de disgenezie orhitică determinată de intersexualitatea prin discordanțe

între sexul genetic și gonadal, care sunt masculine, și restul sexualizării, care este feminin. Frecvența sindromului este de 1:20000-64000 de nou-născuți de sex masculin. Cauza bolii este reprezentată de lipsa completă sau parțială a receptorului pentru androgeni (gena se află pe cromozomul X-q11-q12), afecțiunea fiind X-linkată recesivă. În familiile pacienților cu acest sindrom se regăsesc și alți membri cu aceeași afecțiune (boala este transmisă de mamă și se exprimă clinic numai la descendenții de sex genetic masculin, prin cromozomul X afectat în regiunea genomului receptorului androgen).

Este consecința unei duble tulburări:

- gonadale: testiculul secretă atât estrogeni, cât și testosteron prin care organismul se poate sexualiza în ambele sensuri;
- de receptivitate: elementele sexualizabile sunt areceptive sau parțial receptive față de unul sau ambii hormoni sexualizanți.

Combinăția acestor elemente determină forme clinice care se abat de la forma clasică sub care a fost descris testiculul feminizant.

Forma „clasică” a testiculului feminizant

- Morfotipul este feminin: talie relativ înaltă, umeri înguști, bazin lat, membre inferioare ușor alungite (tip eunucoid) (fig. 167); – paniculul adipos are distribuție caracteristic feminină.

- Pilozitatea sexuală este absentă: zona pubiană, ca și axilele sunt complet lipsite de păr, pilozitatea corporală este slab dezvoltată.

- Sâni au aspect pubertar: moderat dezvoltați, cu areola și mameloanele mici și slab pigmentate.

- Amenoree primară: vârsta pubertății este atinsă și depășită, fără ca menstrele să apară, amenoreea rămânând definitivă.

- Organele genitale externe sunt feminine, dar incomplet dezvoltate:

- labiile mari și mici relativ bine dezvoltate, dar slab pigmentate;

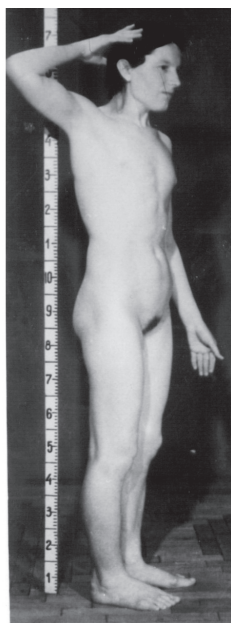


Fig. 167. Testicul feminizant, forma clasică: sindromul „femeii fără păr”.

- vaginul scurt, între 2 și 6 cm, terminat în „fund de sac” sau în „deget de mână”;
- uterul mic, lipsit de col.

• Gonadele sunt testicule, care pot ocupa cele mai variate poziții: uneori sunt descoperite prin palpare în labii, sub tegumentele regiunii inghinale sau pubiene, la orificiul extern al canalului inghinal sau pe traiectul său, într-un sac herniar etc.; alteori, testiculele ocupă o poziție intraabdominală și nu pot fi evidențiate decât prin laparotomie.

• Organele genitale interne evidențiate prin laparotomie pot fi: feminine, masculine, ambisexuate sau absente.

• Dezvoltarea psihointelectuală este normală, comportamentul, fiind feminin.

Forma cu „feminizare pubertară parțială”

Se deosebește de forma clasică prin următoarele caractere apărute la pubertate:

- pilozitate sexuală prezentă pe pube și în axile, dar rară sau săracă;
- sânii relativ bine dezvoltați, cu mameleloane reliefate; areola și mameloanele sunt pigmentate;

- organele genitale externe cu labii mari și mici bine dezvoltate.

Forma cu „virilizare pubertară parțială”

Se deosebește de „forma clasică” prin următoarele, caractere apărute la pubertate:

- morfotip android, cu umeri largi, bazin îngust, panicul adipos slab dezvoltat;
- pilozitatea sexuală modelează tipul pilozității masculine;
- pilozitate pubiană relativ bine dezvoltată și prezentă și pe linia albă;
- pilozitate facială mai mult sau mai puțin schițată pe buza superioară și menton;
- pilozitate corporală bine reprezentată;
- voce cu tonalități joase, androide;
- organele genitale externe sunt feminine, dar prezintă următoarele fenomene de androgenizare activă (fig. 168):

- hipertrofie clitoridiană;
- labii mari bine dezvoltate, ușor faldurate și cu pliții transversale amintind de pliarea scrotală; uneori se observă prezența testiculului la nivelul labiei – labioscrot.



Fig. 168. Testicul feminizant cu androgenizare – hipertrofie clitoridiană.

Forma cu „ambosexualizare pubertară“
îmbină caracterele formei „cu feminizare“ cu cele ale formei „cu virilizare“:

- morfotip ambiguu: umerii și bazinul sunt egal dezvoltate;
- sâni cu aspect pubertar;
- pilozitate cu schiță androidă;
- organe genitale externe feminine, dar uneori cu hipertrofie clitoridiană.

Forma cu „asexualizare pubertară“

Areceptivitatea totală față de hormonii sexoiți suspendă orice proces de sexualizare pubertară. În consecință, organismul păstrează caracterul juvenil dincolo de pubertate:

- morfotip macroskel, cu torace îngust, bazin și umeri slab dezvoltați, membre inferioare alungite;
- amastie;
- pilozitate sexuală absentă;
- organe genitale externe de aspect infantil.

Semiologia de laborator

Eliminările hormonilor sexoiți demonstrează funcția ambivalentă a testiculului:

- testosteronul are valori corespunzătoare celor ale bărbatului normal;
- estrogenii sunt secretați la valori apropiate de cele ale femeii normale;
- gonadotrofinele hipofizare sunt normale.

- Examenul histopatologic al gonadei arată un testicul cu leziuni disgenetice: tubi imaturi, diseminați sau grupați, celule Sertoli prezente, dar linia spermatogenetică compromisă, țesut interstițial diseminat sau microadenomatos.

- Examenul citogenetic confirmă masculinizarea cromozomială:

- cromatina sexuală este negativă;
- cariotipul este 46, XY.

Tratament

Deoarece sexualizarea neurocomportamentală este totdeauna și fără echivoc feminină, eforturile terapeutice se vor orienta spre perfectarea unei feminizări cât mai convenabile. În consecință, obiectivele terapeutice sunt: luarea unei decizii în privința gonadei, modelarea organelor genitale externe în vederea copulației (vaginoplastiei), perfectarea feminizării hormonale.

Cu privire la gonadă, opiniile sunt împărțite:

- se consideră că gonada trebuie îndepărtată fiindcă este de sex opus celorlalte elemente de sexualizare și ocupă o poziție care predispune la accidente (traumatisme, torsionări, degenerare etc.);
- se consideră că e bine ca gonada să fie conservată, deoarece, la pubertate, poate funcționa ca o gonadă feminină normală, iar dacă ocupă o poziție care produce complexe sau dureri, se implantează în abdomen. Dacă însă la pubertate se dovedește că gonada sexualizează în divergență cu sexul morfologic și psihic (dacă masculinizează), se extirpă.

În acest caz, soarta gonadei se hotărăște la pubertate.

- Unele cercetări incriminează frecvența crescută a unui proces de anarhizare celulară – datorită atât localizării improprie a testiculului, cât și disgeneziei în sine – ceea ce ar motiva castrarea.

- Cu privire la organele genitale externe, de regulă este necesară fasonarea plastică a vaginului care, fiind scurt, împiedică copulația.

Se poate ivi, mai rar, necesitatea ca și alte anomalii să fie rezolvate prin chirurgie plastică – de exemplu – hipertrofia clitoridiană sau labiile anormal dezvoltate (labio-scrot).

Tratamentul hormonal urmărește realizarea sexualizării puberale și menținerea ei. Firește, această sexualizare trebuie făcută în consens cu sexul neurocomportamental și al organelor genitale externe. Cum aceste elemente sunt feminine, sexualizarea puberală se va opera în același sens făcându-se abstracție de sexul genetic și gonadal și va fi asigurată de secreția estrogenică a testiculului. În caz de deficit, se vor administra estrogeni, ca în tratamentul substitutiv al unei femei fără ovare.

Rezultatele depind de receptivitatea fiecărui subiect în parte, ceea ce face inutilă insistența administrării estrogenilor în cazurile rămase neinfluențate.

Sindromul „testiculelor afuncționale“

Testiculele se formează, dar nu funcționează încă din perioada embrio-fetală; în consecință, organele genitale se structuralizează feminin, iar sexualizarea pubertară nu are loc.

Intersexualitatea constă în discordanța dintre sexul genetic și gonadal, care sunt masculine, și organele genitale, care sunt feminine:

- morfotip caracteristic de insuficiență gonadală;
- organele genitale externe, feminine, sunt însă infantile; vagin scurt;
- sexualizarea pubertară absentă: tegumente glabre, voce nemodificată, musculatură nedezvoltată etc;
- valorile hormonilor sexoizi – testosteron sau estrogeni – sunt practic nule;
- gonadotrofinele hipofizare au valori crescute;
- cromatina sexuală lipsește; cariotipul masculin 46, XY;
- laparotomia evidențiază: organe genitale interne feminine, iar ca gonade – testicule.

Examenul morfopatologic al gonadei: testicul cu structură mai mult sau mai puțin bine dezvoltată (tubi, celularitate tubulară, celule Leydig).

Sindromul de agenezie leydigiană

Clinic, este asemănător sindromului „testiculelor afuncționale“.

Particularitatea care îl individualizează constă în examenul morfopatologic al gonadei, care arată; țesut orhitic, tubi seminiferi, celularitate tubulară reprezentată prin celule Sertoli și elemente ale liniei germinale blocate și absența celulelor Leydig.

Disgenezia monoorhitică

Alte denumiri: „disgenezia gonadală mixtă“, „disgenezia gonadală mixtă cu testicul“.

Caracteristica disgeneziei o constituie faptul că organismul posedă o singură gonadă – testiculul – dar și acesta disgenetic.

Intersexualitatea se produce prin incapacitatea testiculului disgenetic existent de a masculiniza complet organele genitale interne de partea sa, precum și organele genitale externe; de partea gonadei absente, organele genitale interne se structuralizează feminin.

La pubertate, testiculului continuă să-i lipsească forța de a masculiniza normal organismul.

• Morfotipul împrumută unul dintre tipurile caracteristice insuficienței orhitice. Hipotrofia staturală este relativ frecventă. Uneori, mai ales în cazurile cu hipotrofie staturală, se regăsesc unele malformații de aspect turnerian: gât palmat, brahimetacarpie etc.

• Sexualizarea pubertară îmbracă tipul masculin, dar este mai mult sau mai puțin deficitară; tegumentele glabre sau cu pilozitate masculină slab dezvoltată, musculatură slabă, voce nemodificată etc.

- Organele genitale externe sunt intersexuate, dar cu diferite aspecte:

- aproape de tipul masculin, dar cu hipospadias balanic, penian sau peno-scrotal, cu scrot mic, asimetric sau unilateral;
- apropiate de tipul feminin, dar cu clitoris hipertrofic, peniform și vagin în pâlnie, cu meatul urinar deschis pe versantul său anterior;
- de tip intersexuat: labioscrot, organ peniform, vagin comun cu meatul urinar (sinus uro-genital).

- Dezvoltarea psihointelectuală este normală; comportamentul sexual – masculin.

- Gonada este un testicul unic, situat intra-abdominal sau – mai rar – în canalul inghinal și excepțional de rar în scrot; are volum variat, în general redus. De partea gonadei absente, în locul acesteia există o mică bandă de țesut fibros.

- Organele genitale interne sunt intersexuate:

- de partea gonadei absente se dezvoltă structuri feminine: trompă și uter mic, unicorn sau hemiuter;
- de partea testiculului disgenetic sunt prezente și elemente caracteristice sexului masculin: epididim, canal deferent și elemente caracteristice sexului feminin – trompe, uter.

Semiologia de laborator

- Testosteronul se secretă în valori variabile (în raport cu capacitatea funcțională a testiculului).

- Gonadotrofinele au, de asemenea, valori variabile.

- Examenul histopatologic al gonadei arată leziuni disgenetice ale testiculului: tubi seminiferi parțial hialinizați, epiteliul germinal alterat, țesut leydigian imatur și sărac.

- Examenul citogenetic – în majoritatea cazurilor se constată mozaicisme de tipul 45,

X/46, XXY sau 45, X/46, XXY, dar și forme cu cariotip normal – 46, XY sau 45, X.

Sindromul Royer

Este descris în literatura medicală și sub denumirile: „pseudohermafroditismul pur intern“, „dizarmonia gonado-gonoforică“, „bărbați cu uter“.

Se definește ca o intersexualitate, prin discordanța dintre organele genitale interne, ambisexe, și restul sexualizării, care este masculin. Indivizii afectați prezintă:

- morfotip sexual masculin sau hipoandric;
- organe genitale externe masculine, normal conformat;
- testicule intrascrotale sau criptorhidie uni- sau bilaterală;
- sexualizare pubertară normală sau ușor deficitară;
- comportament psihosexual normal;
- sterilitate.

Semiologia de laborator

- Dozări hormonale: uneori ușoară hipoandrogenie; gonadotrofinele – normale sau ușor crescute.

- Spermograma: azoospermie.

- Examenul citogenetic:

- cromatina sexuală absentă;
- cariotipul: 46, XY.

- Examenul histopatologic al gonadei evidențiază testiculul disgenetic cu tubi îngroșați, celule Sertoli și spermatogonii rare, dar cu celule Leydig cvasinormale.

- Laparotomia practică în întâmplător, din alte motive, descoperă organe genitale interne masculine (canal deferent, veziculă seminală), dar și feminine (trompă, uter).

Sindromul Reifstein

Este un sindrom de intersexualitate masculină, manifestat în sfera organelor genitale

externe și a unor elemente pubertare. La indivizii afectați, se constată:

- Organele genitale externe cu aparență masculină, dar prezentând elemente de intersexualitate:

- penis mic, cu hipospadias situat la diferite niveluri: balanic, penian, peno-scrotal;
- scrot slab dezvoltat, cu faldurație și pigmentare șterse;
- testicule mici, uneori criptorhizie.

- Sexualizare pubertară de tip masculin, dar dezvoltată târziu, încet și incomplet.

- Ginecomastia este frecventă.

Semiologia de laborator

Examenul citogenetic:

- cromatina sexuală absentă;
- cariotipul masculin, aparent normal, 46, XY.

Examenul histopatologic al gonadelor pune în evidență: testiculele disgenetice cu tubi sclerozați, spermatogeneză blocată, țesut leydigian slab reprezentat.

Principii terapeutice în insuficiența orhitică

Insuficiența testosteronică fiind o consecință a insuficienței orhite, se poate presupune că, rezolvând insuficiența orhitică, se rezolvă și cea testosteronică.

Leziunile testiculare, indiferent de natură lor – primitive sau secundare –, sunt însă ireversibile: odată produse, rămân definitive. În consecință, tratamentele făcute în acest scop sunt lipsite de sens.

Se poate, de asemenea, presupune că instituirea unui tratament stimulator pentru țesutul leydigian – cu *Pregnyl*, de exemplu – ar putea forța țesutul restant să suplinească funcția parenchimului compromis. Și aceasta mai ales în insuficiențele testiculare secundare. Dar și

acest tip de tratament, eficient uneori, pentru o scurtă perioadă de timp, devine în final ineficient.

Unicul tratament eficient, în exclusivitate, în formele de insuficiență gonadică asociată cu manifestări de insuficiență testosteronică este substituția exogenică a hormonului lipsă, testosteronul, în doze lunare cuprinse între 200 și 300 mg.

Testosteronul este comercializat sub diferite forme, care îi conferă diferite viteze de resorbție.

a) Resorbția obișnuită – soluții uleioase administrate i.m.

Testosteron – propionat de testosteron în fiole a 1 ml, conținând 25 mg substanță activă.

Propionat de testosteron fiole a 1 ml, conținând 10 mg și 25 mg substanță activă.

b) Resorbție lentă – soluții uleioase, administrate i.m.

Testolent – testosteron fenilpropionat – fiole a 1 ml, conținând 100 mg substanță activă.

Testoviron-dépôt – combinație de doi esteri de testosteron, fiole a 100 și 250 mg.

Triolandren – asociație de trei esteri de testosteron în ampulă – seringă de 1 ml, conținând 100 mg și 250 mg substanță activă.

Sustanon – asociație de patru esteri de testosteron, fiole a 250 mg substanță activă.

Combinațiile de mai mulți esteri de testosteron oferă o curbă stabilă a concentrației sale, prin absorbția diferită a fiecărui ester.

c) Administrare per os:

Metiltestosteron – compr. a 10 mg, în administrare sublinguală.

Andriol sau *Undestor* – testosteron-undecanoat, capsule a 40 mg substanță activă. Are avantajul de a trece direct din intestin în sistemul limfatic, evitând astfel trecerea prin ficat, unde este parțial metabolizat.

Proviron – mesterolon, tabl. a 10 mg și 25 mg. Este mai activ decât testosteronul.

Testoviron – metiltestosteron, tabl. a 10 mg și 25 mg.

Ultrandren – fluoximsteron, tabl. a 5 mg. Este de 5 ori mai activ decât metiltestosteronul.

d) Supozitoare:

Testosteron-Ferring – 40 mg testosteron pe supozitor.

Scopul tratamentului în insuficiența testosteronică este de a oferi organismului suportul hormonal care îi lipsește și pe care nu-l mai poate sintetiza, suport ce induce și menține sexualizarea hormonală.

Tratamentul este substitutiv și, în consecință, se aplică atâta timp cât organismul necesită prezența hormonului.

• Tratamentului cu testosteron nu i se poate pretinde în nici un caz să corecteze unele tulburări de organogeneză sexuală, tulburări embrio-fetale ireversibile.

Prin administrarea testosteronului se urmărește doar sexualizarea hormonală (dezvoltarea pilozității masculine, a penisului, îngroșarea vocii, stimularea apetitului sexual etc.). Este de la sine înțeles că administrarea de testosteron nu se face decât de la o vârstă compatibilă cu sexualizarea, deci începând de la vârsta pe care o considerăm ca pubertate întârziată (17-18 ani) sau după această vârstă, dacă pacientul ne-a consultat mai târziu.

Începerea tratamentului de timpuriu – înainte de pubertate – este absurdă, nefiziologică; o sexualizare precoce este neavenită și, în plus, ea determină închiderea precoce a cartilajelor de creștere. Singura motivație a administrării testosteronului prepuberal este dată de dezvoltarea insuficientă a OGE – a penisului – a căror receptivitate se pierde

postpuberal – administrare locală sub formă de unguente sau gel, în concentrație de 1% (*Andractin* – dihidrotestosteron).

• Fiind vorba despre un tratament de lungă durată, se preferă folosirea preparatelor cu resorbție lentă, al căror ritm de administrare este de o dată la 2-4 săptămâni (în funcție de dozajul preparatului), în timp ce administrarea preparatelor cu resorbție obișnuită se face la 3-4 zile, iar a celor orale, zilnic.

• Cantitatea de testosteron administrat trebuie să se apropie de valoarea testosteronului secretat de testiculul bărbatului adult normal – 10-25 mg/zi – și variază în raport cu intensitatea insuficienței.

În insuficiențele totale, organismului, pentru a se sexualiza, îi este necesară o doză lunară de 200-300 mg de testosteron propionat, administrat i.m. – doză administrată o dată sau fracționată la 2 săptămâni, dacă se folosește un preparat cu resorbție lentă, sau fracționată la 3-4 zile, dacă preparatul are resorbție obișnuită.

Dacă se folosește administrarea orală, cantitatea necesară este de cel puțin 5 ori mai mare (1 000-1 250 mg), dată fiind pierderea prin inactivare în ficat.

După realizarea unei sexualizări convenabile – ceea ce necesită uneori 2-3 ani – se reduce doza la 100 mg pe lună sau chiar la mai puțin (doza de întreținere).

În insuficiențele parțiale, doza necesară este de aproximativ jumătate din doza totală (100-150 mg pe lună).

Efectele tratamentului

Efectele tratamentului – care presupune administrarea testosteronului în doze corespunzătoare valorilor fiziologice – sunt expresia atributelor fiziologice ale testosteronului, și anume: efect specific sexualizant morfolo-

gic și comportamental și efect nespecific metabolic.

a) Efectul sexualizant morfologic este mediat de 5 α -reductază, enzimă care transformă testosteronul – prehormon – în forma sa activă, dihidrotestosteron.

În lipsa acestei enzime, chiar dacă testosteronul este prezent, efectul său nu se manifestă. Este cazul unor forme de insuficiență testosteronică determinată genetic, în care administrarea exogenă de testosteron rămâne fără rezultat.

Efectul sexualizant al testosteronului este în funcție de orarul de masculinizare a structurilor sexualizabile. Astfel:

- ductul wolffian din care se formează organele genitale interne masculine (epididim, canal deferent, vezicule seminale, prostată) nu poate fi influențat de testosteron decât între lunile a 2-a și a 3-a a vieții embrio-fetale;
- masculinizarea sinusului urogenital și a organelor genitale externe (penis cu deschiderea meatului la extremitatea anterioară a glandului, scrotul cu cele două burse sudate pe linia mediană) nu poate fi efectuată de testosteron decât între lunile a 3-a și a 5-a a vieții fetale. Între lunile a 5-a și a 7-a are loc, tot sub influența testosteronului, sexualizarea neurocomportamentală.

Unele elemente – de exemplu, penisul și scrotul – odată formate, rămân însă permanent controlabile de testosteron.

Alte elemente ale sexualizării masculine – de exemplu, cele formate la pubertate (pilozitatea cu topografia și calitatea caracteristică, îngroșarea vocii) – sunt permanent influențate de testosteron.

În concluzie, administrarea testosteronului nu poate masculiniza sau corecta masculini-

zarea unui tract genital intern și/sau extern a cărui masculinizare nu s-a definitivat în perioada dezvoltării embrio-fetale. Odată depășite aceste momente, masculinizarea elementelor nu mai poate avea loc. Este deci absurdă administrarea de testosteron în scopul de a rezolva, de exemplu, intersexualitatea organelor genitale externe, a hipospadiasului etc.

În schimb, se poate spera că, administrând testosteron, se obține o relativă dezvoltare a penisului.

În ceea ce privește sexualizarea morfologică, cele mai bune rezultate ale tratamentului cu testosteron se dobândesc asupra dezvoltării pilozității specifice și tonalității vocii – și aceasta indiferent de momentul administrării.

b) Efectul sexualizant psihocomportamental – testosteronul este un tonicizant și un stimulent nespecific, iar ca efect specific crește apetitul sexual, element principal al dinamicii sexuale masculine. El nu direcționează opțiunea sexuală – care este și ea stabilită în perioada fetală – dar stimulează comportamentul psihosexual performant.

c) Efectul metabolic este un efect nespecific: testosteronul activează metabolismul proteic, favorizând în special masa musculară scheletică.

Terapia insuficiențelor orhite congenitale urmărește:

- corectarea chirurgicală a malformațiilor atunci când este cazul;
- sexualizarea hormonală prin administrare de testosteron în tratament substitutiv, administrare interzisă înainte de pubertate.

Se exclude administrarea de releasing-hormoni sau de gonadotrofine, procedee ineficiente pe gonade disgenetice; din contră, pot agrava leziunile preexistente.

Soarta testiculelor disgenetice este hotărâtă de poziția lor: cele reținute în abdomen sau în canalul inghinal este bine să fie eliminate, fiind pasibile de degenerescență.

Compromiterea spermatogenezei în testiculele disgenetice este ireversibilă și orice tratament – inutil; sterilitatea este definitivă.

Transsexualismul

Este cea mai bizară formă de intersexualitate: toate elementele sexualizării (genetic, gonadic, de tract genital intern și extern și de sexualizare puberală) aparțin aceluiași sex, cu excepția unui singur element al sexualizării – sexualizarea neurocomportamentală – care este de sex opus.

În ciuda evidențelor, transsexuatul își neagă cu vehemență sexul morfogenetic și se consideră aparținând psihocomportamental celuilalt sex. Pulsunile și comportamentul lui sunt specifice sexului reclamat. Își reneagă sexul morfologic, pe care-l consideră o eroare a naturii, și solicită restructurarea lui.

Adversitatea față de sexul morfologic este foarte timpurie și se manifestă prin preferință pentru îmbrăcămintea, jocurile și compania celuilalt sex morfologic, cu care se identifică.

Îi repugnă ideea relațiilor sexuale cu parteneri de același sex morfologic, considerate anormale. Deși este homosexual, psihic nu se recunoaște ca atare.

În funcție de sexul morfogenetic, transsexualul poate fi masculin sau feminin.

Frecvent, în transsexualism, se găsesc tulburări gonadice care nu se demască decât dacă sunt atent căutate.

Tratament

În transsexualism nu se poate face nici o diligență terapeutică, decât dacă, în prealabil subiectul dobândește reconsiderarea legală a sexului.

Restructurarea organelor genitale externe în sensul opțiunii este de resortul chirurgiei plastice.

Sexualizarea hormonală se face prin administrare, de hormoni omonimi sexului ales.

Insuficiențe orhite secundare

Insuficiențele orhite secundare afectează testiculele exclusiv funcțional, deci reversibil. Leziunea primară se situează fie într-un dispozitiv al sistemului funcțional orhitic (gonadostat hipotalamic, hipofiză), fie într-o glandă endocrină corelată funcțional cu gonadostatul (tiroidă, corticosuprarenală); mai poate fi determinată printr-o tulburare metabolică (diabet, obezitate etc.).

Hipoorhitiile hipotalamice

Se descriu diferite tipuri etiologice care au în comun afectarea secreției de LH-RH (gonadoliberina), consecutiv căreia se anulează secreția gonadotrofinelor hipofizare și, prin ele, a testiculelor. Sunt, deci, hipogonadisme hipogonadotrope hipotalamice. Testiculele sunt morfologic intacte.

Clinica exprimă tulburările caracteristice insuficiențelor gonadice severe la care se asociază, pentru fiecare formă etiologică, particularități. Astfel:

Sindromul de Morsier-Kallmann (displazia olfactogenitală) se asociază cu tulburări olfactive (hipo- sau anosmie) și, mai rar, buză de iepure, dehiscentă a palatului, surditate etc.

Hipoorhitismul hipogonadotrop solitar (sindromul eunucilor fertili): morfotip caracteristic eunucoid, dar cu testicule hipertrofice bogate în țesut spermatic.

Hipoorhitiile hipotalamice lezionale cauzate de tumori (craniofaringiom, gliom, astrocitom etc.), infecții (encefalite, meningite), traumatisme – cităm sindromul Babinski-Frölich care asociază obezitate, uneori monstuoasă.

Hipoorhitiile hipotalamice polimalformative se asociază cu malformații diverse, care prin frecvența coexistenței au dat naștere la numeroase forme clinice: Prader-Labhart-Willi (facies caracteristic, obezitate), sindromul Lynch (ihtioză congenitală), sindromul Laurence-Moon-Biedl (obezitate, retinopatie pigmentară, polidactilie, înapoiere mintală).

Hiperprolactinemia poate fi un sindrom hipotalamic pur sau hipotalamo-hipofizar, situație în care se asociază cu o tumoare hipofizară specifică (adenom prolactinic sau prolactinom). În acest caz, hipoorhitia de diferite intensități se asociază cu: hiperprolactinemie, dereglarea raportului LH/FSH și, în caz de adenom hipofizar, cu semnele caracteristice acestuia (modificări radiologice de șa, cefalee etc.).

Tratamentul hipoorhitiilor hipotalamice

Toate hipoorhitiile hipotalamice au în comun: insuficiența LH-RH, dereglarea secreției de FSH-LH, insuficiența testosteronică. Toate au ca expresie clinică insuficiența testosteronică (la care se adaugă alte stigmat hipotalamice). Factorul inițiator al dereglărilor este insuficiența de LH-RH.

În principiu, corectarea insuficienței de LH-RH ar fi tratamentul etiopatogenic de elecție. În funcție de factorul etiologic, leziunea hipotalamică poate fi reversibilă sau definitivă.

Leziunile hipotalamice tumorale sunt uneori reversibile; în consecință, eliminarea lor chirurgicală sau prin iradiere ar putea restabili secreția de LH-RH.

Dereglările hipotalamice funcționale – de exemplu, hiperprolactinemia – beneficiază de tratamentul cu agoniști DOPA (bromocriptina).

În cazul leziunilor hipotalamice ireversibile, tratamentul cu LH-RH (*Lupron*) în administrări prelungite (luni și ani) dă rezultate mediocre și greu de dobândit – din cauza

dificutăților de utilizare (procurare, cost, distrugere prin anticorpi).

Aceleași afirmații sunt valabile pentru încercările de tratament cu gonadotrofine (*Pregnyl* + *Humegon*).

În consecință, singura medicație eficientă pentru a corecta tulburările de sexualizare rămâne testosteronul, administrat substitutiv în momentul oportun.

Hipoorhitiile hipofizare

Sunt consecința tulburărilor survenite în secreția gonadotrofinelor: lipsa lor, în cazul insuficiențelor hipofizare, sau dereglarea secreției, în cazul hiperhipofiziilor. Tulburările hipofizare pot fi: tumorale (adenoame secretante sau nesecretante), traumatice, inflamatorii, carențiale, circulatorii etc.

Hipoorhitiile hipofizare survin în contextul unor multiple tulburări hipofizare – cauza unor forme clinice diferite.

Nanismul hipofizar se asociază cu hipertrofia staturoponderală armonică – cu dezvoltarea psihointellectuală normală. Insuficiența gonadică este severă; pubertatea – absentă.

Panhipopituitarismul adultului se asociază cu insuficiențe din partea tiroidei și a corticosuprarenalei.

Gigantismul hipofizar se asociază cu talia ce depășește 190 cm, cu păstrarea raportului normal cu greutatea, între diferite segmente ale corpului, între viscere etc.

Acromegalia se asociază cu hipertrofia în grosime a oaselor, a maselor musculare, a tegumentelor, a viscerelor etc.

Boala Cushing se asociază cu: obezitate moderată faciotronculară, tulburări tegumentare, osoase, vasculare etc.

Tratamentul hipoorhitiilor hipofizare

Trăsătura comună tuturor formelor de hipoorhizie hipofizară este insuficiența orhitică, o consecință a tulburărilor survenite în secreția

de FSH-LH. În principiu, ele ar trebui să beneficieze de tratamentul cu gonadotropi.

În formele în care dereglarea gonadotropă a fost consecința tulburărilor funcționale ale celulelor secretante de gonadotropi – de exemplu, compresiunea lor printr-un adenom interesând alte celule (secretante de STH sau ACTH etc.) –, distrugerea chirurgicală sau prin iradiere a adenomului respectiv poate determina reluarea funcției normale a celulelor gonadotrope și, consecutiv, a testiculului.

În cazul compromiterii definitive a celulelor gonadotrope (adenom cromofob, necroza hipofizei etc.), tratamentul cu gonadotropi (*Pregnyl*, *Humegon*), deși teoretic indicat, în practică nu dă rezultate.

Singurul tratament eficient al acestor forme de hipoorhie hipogonadotropă este cel substitutiv cu testosteron.

Insuficiențele orhice secundare altor tulburări endocrine

Sunt insuficiențe orhice survenite în contextul bolilor tiroidei (hiper- sau hipotiroidii) sau ale corticosuprarenalei (sindrom Cushing sau Addison). Sunt tulburări orhice funcționale și reversibile. Ele se remit spontan, odată cu vindecarea bolii care le-a produs.

Hipoorhiile metabolice

Unele tulburări metabolice, de pildă, diabetul zaharat, hemocromatoza, obezitatea etc. pot să se asocieze cu insuficiențe orhice, în general de intensități moderate. Leziunile orhice sunt de obicei ireversibile, ceea ce impune un tratament substitutiv cu testosteron.

CLIMACTERIUL MASCULIN

Climacteriul masculin – andropauza – reprezintă etapa de involuție fiziologică sexuală ce desparte perioada de maturitate de cea a senescentei. „Climacterium“ sau „vârsta critică“ este o etapă de bulversare în care se rupe un echilibru – cel al organismului adult – pentru a încerca restabilirea unui alt echilibru, al vârstei a III-a.

Eliminarea gonadei masculine din economia organismului, morfologic și funcțional, cu anularea gametogenezei și suspendarea hormonogenezei, se desăvârșește treptat, uneori în decenii, rareori brusc, motiv pentru care unii autori neagă andropauza.

Clinic, climacteriul masculin, ca și cel feminin, este expresia declinului funcțional al gonadei, manifestat prin involuția elementelor sexoid-dependente.

Semiologia clinică

Andropauza, al cărei debut se situează în jurul vârstei de 55-60 de ani, este anunțată de:

- manifestări neurovegetative: valuri de căldură de intensitate moderată, tahicardie, oscilații tensionale, transpirații abundente, cefalee, insomnie sau somnolență etc.;
- manifestări psihointellectuale: melancolie și depresie, anxietate, stare de panică, scăderea randamentului inteltec-

tual, pierderea interesului pentru activitatea curentă etc., tulburări ce pot îmbrăca variații de intensitate.

Andropauza este dominată de o serie de modificări – expresie a involuției elementelor morfologice hormonal dependente:

- răirea pilozității sexuale cu scăderea ritmului de creștere;
- corpii cavernoși se înmoaie și penisul devine hipoton;
- scrotul se alungește, prin relaxare;
- reflexele cremasterian, dartosian și bulbocavernos se diminuează sau dispar;
- musculatura pierde în masă, tonus și forță, în favoarea țesutului adipos;
- tulburări de dinamică sexuală.

Nu există o dată precisă a declinului potenței sexuale la bărbat; factori multipli o pot influența: starea socială, starea economică, atitudinea partenerei, educația, starea civilă etc.

Tulburările se instalează de obicei lent, rareori brusc, alteori perioadele de declin alternează cu reveniri spontane, dar trecătoare și constau în:

- ejaculatul precoce (este primul semn);
- erecții brusc dispărute, simultan cu ejacularea;
- eșecuri repetate; erecții abandonatoare sau inoportune;

- diminuarea libidoului, alteori disor-
danță între libido și posibilitatea de
realizare a actului sexual;
- diminuarea cantității de ejaculat și a
forței de ejaculare;
- frecvența scade progresiv până la anulare;
- dispariția poluțiilor nocturne.

Menționăm:

- frecvența raporturilor sexuale scade
progresiv – erecțiile sunt prezente la
2/3 din bărbații în vârstă de 65 de ani și
la 1/2 din cei în vârstă de 75 de ani;
- activitatea sexuală la vârstnici este pre-
zentă la 54% din bărbații căsătoriți, față
de 7% din cei ce duc o viață izolată;
- tulburările sunt mult mai severe la cei
cu patologie asociată (cardiopatii,
intervenții de prostată etc.)

Semiologia de laborator

Valoarea testosteronului plasmatic scade
progresiv, la 30 de ani este aproape cu 50%

mai mică decât la 20 de ani, iar după 60 de ani
cu aproape 50% mai mică față de cea de la 30
de ani.

Scade masiv numărul de spermatozoizi,
motilitatea lor și se accentuează variabilitatea
lor morfologică.

17-Cs au valori ce diminuează progresiv.

Gonadotrofinele cresc, mai discret însă
decât la femeie.

*Valoarea diagnostică a semnelor clinice în
climacteriul masculin în funcție de frecvența lor*

– potență scăzută sau absentă	90%
– nervozitate	90%
– libido diminuat sau absent	80%
– irascibilitate	80%
– oboseală	80%
– depresiune	77%
– scăderea memoriei și a capacității de concentrare	75%
– tulburări neurovegetative	50%
– obezitate (după Werner, 1946)	21%

CRIPTORHIDIA

Criptorhidia și ectopia testiculară sunt termeni prin care se caracterizează lipsa testiculelor din scrot, anularea desantului testicular.

Deși termenii definesc un fapt comun – absența testiculelor din locul pe care-l ocupă normal în burse –, etimologic au semnificație deosebită: criptorhidie, testicul ascuns (de la grecescul *kriptos*, ascuns), ectopie testiculară, testicul ocupând loc în afară (de la grecescul *ek* – afară și *topes* – loc). De fapt, cei doi termeni definesc două posibilități diferite ale testiculului și trebuie folosiți în raport cu semantica lor. În consecință, criptorhidia definește testiculele rămase undeva pe traiectul lor firesc de coborâre, iar ectopia – testiculele care ocupă un loc care nu are nimic comun cu itinerarul lor.

Coborârea testiculelor din locul lor de formare – zona lombară – în scrot are loc în cursul dezvoltării embrio-fetale și este terminată la naștere în procent de cca 94,5%. Criptorhidiile de la naștere se rezolvă spontan: majoritatea în primul an, iar cele rămase, la pubertate.

În coborârea testiculului, un rol hotărâtor îl are testiculul însuși.

Din momentul formării sale și până la naștere testiculul este extrem de activ prin cele două elemente secretorii ale sale: țesutul

interstițial prin care elaborează testosteron și țesutul sertolian prin care formează inhibină.

Ambii hormoni intervin activ și direct în coborârea testiculului. La rândul ei, secreția acestor hormoni de către testicul este stimulată de gonadotrofinele hipofizare. În consecință, și hipofiza intervine, dar indirect, în coborârea testiculelor.

De normalitatea acestor factori, hipofiza, dar mai ales testiculul embrio-fetal, depinde descinderea normală a testiculului.

Coborârea se face de-a lungul unui conduct întins de la peritoneu la scrot și trecând printr-un tunel, canalul inghinal, prevăzut cu două orificii, cel profund la nivelul originii sale și cel superficial suprascrotal. Bridele de pe traiectul canalelor sau îngustările orificiilor pot constitui factori mecanici capabili și ei să se opună descinderii normale a testiculului, dar sunt situații rare (3%).

• Sediul criptorhidiei – în marea majoritate a cazurilor (62,76%), criptorhidia este în canalul inghinal, rar intraabdominal (8,08%) și prescrotal (23,81%); testiculul în poziție ectopică (zona pubiană, triunghiul Scarpa, perineal, fața internă a coapselor etc.) se găsește în cca 10,93% dintre cazuri (fig.169).

În aproximativ două treimi dintre cazuri, criptorhidia este unilaterală și în aproximativ o treime din cazuri, bilaterală.

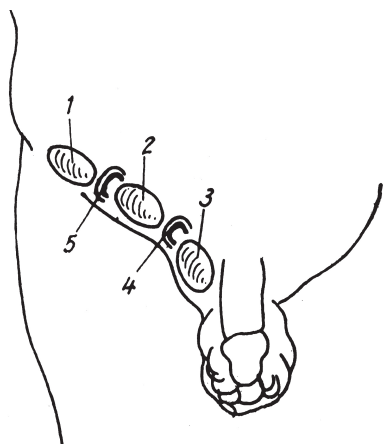


Fig. 169. Posibilități ale criptorhidiei: 1) criptorhidie abdominală; 2) criptorhidie inghinală; 3) retenție scrotală înaltă; 4) orificiul extern al canalului inghinal; 5) orificiul intern al canalului inghinal.

Criptorhidia este mai frecventă de partea testiculului drept.

- Falsa criptorhidie – este frecventă: 50% din cazuri la copii. La mici agresiuni, frig, emoții, atingeri superficiale ale tegumentelor scrotale sau femurale etc., testiculele fug din scrot și se ascund în zona orificiului superficial al canalului inghinal (adevărat „testicul retracțil”); când condițiile sunt favorabile, testiculele revin în scrot (adevărate „testicule în ascensor”).

Etiopatogenie

Cauzele majore ale criptorhidiei sunt:

- defectele testiculului embriofetal în a sintetiza androgeni;
- stimulul gonadotropic insuficient;
- cantitatea redusă a dihidrotestosteronului.
- factori mecanici.

Se adaugă anomaliile cromozomilor de sex sau ale autozomilor.

Boli care produc criptorhidie:

- leziuni orhice primitive, incluzând toate orhidogeneziile: sindrom Klinefelter, sindrom

Turner masculin, sindrom Reifenstein, sindrom Royer, disgenezia monoorhitică, hermafroditismele și pseudohermafroditismele;

- boli hipotalamo-hipofizare sau hipofizare: sindrom adipozo-genital, sindrom De Morsier, adenom hipofizar, craniofaringiom;

- obstacole mecanice apărute pe traiectul de coborâre;

- leziuni neurologice: meningomieliocel.

Criptorhidia poate coexista și cu alte malformații congenitale: anomalii ale tractului genital (hidrocel, defecte ale canalului inghinal, hipospadias), anomalii viscerele (hidronefroza, malformații cardiace), scheletale (spina bifida, scolioză) și retardare mintală.

Semiologie clinică

Testiculul care nu este în scrot este un testicul în suferință. Atitudinea terapeutică se ia în funcție de felul absenței din scrot a testiculului: adevărată sau falsă?

- în caz de criptorhidie adevărată, se va stabili sediul ei;

- se va determina cauza care a produs-o.

Dacă cel examinat este un adult, se va stabili cu minuțiozitate gradul de sexualizare hormonală, dinamica sexuală și fecunditatea. Examenul clinic va avea în vedere bolile în care se produce criptorhidia.

Dacă se va examina un copil, se vor căuta stigmatul bolilor cu criptorhidie.

Examenul local trebuie făcut cu multă circumspecție și menajamente, mai ales la copil. În prealabil trebuie realizate condițiile de confort: temperatura ambiantă, câștigarea încrederii, manevre lipsite de agresivitate.

Se va examina bolnavul culcat și în picioare.

Se va invita bolnavul să tușească sau să efectueze expirații cu gura și nasul închise.

Examenul palpatoriu se va face explorând zonele de ectopie, apoi orificiul superficial al

canalului inghinal (fig. 170), apoi traiectul canalului inghinal. Pentru aceasta se insinuează un deget prin orificiul superficial de-a lungul canalului inghinal, iar cu palma celeilalte mâini se încearcă, prin presarea zonei canalului, împingerea în jos a unui testicul, eventual oprit pe traiectul său (fig. 171).

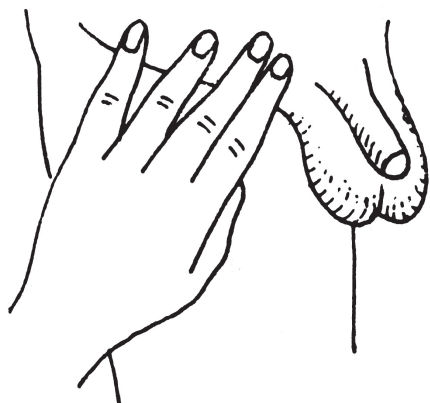


Fig. 170. Palparea zonei inghinale (după Cheyrel J.P. și Richarme J.).

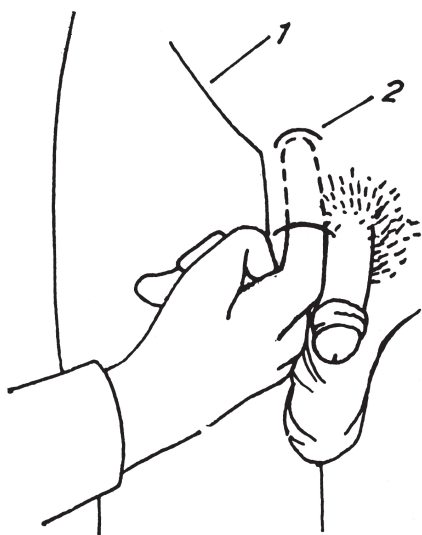


Fig. 171. Palparea în canalul inghinal: 1) arcada crurală; 2) inelul inghinal superficial.

Dacă testiculul este în canal, manevra dă posibilitatea să fie simțit, să i se aprecieze volumul, consistența și sensibilitatea și astfel să i se constate prezența (fig. 172).

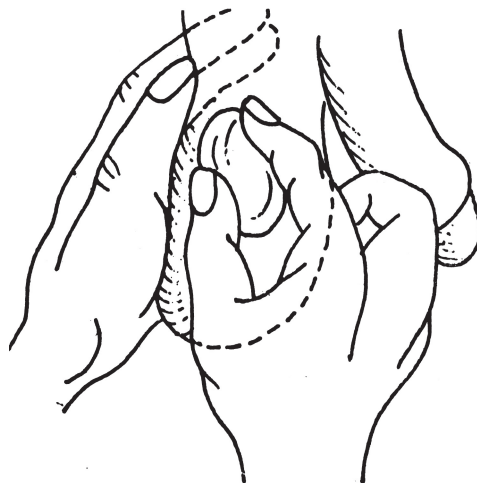


Fig. 172. Palparea testiculului și epididimului.

Sunt uneori necesare examene repetate, fiindcă este foarte importantă descoperirea testiculului.

Deseori, testiculele considerate drept criptorhidii adevărate s-au dovedit, la o examinare atentă, a fi false criptorhidii.

Numai în caz de eșec repetat devine necesară explorarea chirurgicală.

Semiologie de laborator:

- ecograma zonei unde este posibilă criptorhidia sau ectopia testiculului;
- tomografia computerizată;
- cromatina sexuală și cariotipul;
- antropometria;
- dozările hormonale de: gonadotrofine, FSH și LH, testosteron;
- biopsia testiculară a celui criptorhid, dar și a celui intrascrotal;
- radiografia șeii turcești.

Tratament

În vederea tratamentului trebuie stabilite câteva repere clinice:

- contextul tulburărilor în care apare criptorhidia, știut fiind că șansa terapeutică depinde de forma clinică; majoritatea criptorhidiilor sunt fie prin disgenezie gonadală, fie prin disfuncție hipotalamo-hipofizară; criptorhidiile mecanice sunt foarte rare – doar 3% din totalul criptorhidiilor;

- să se stabilească cu precizie dacă este vorba despre o criptorhidie adevărată, despre o falsă criptorhidie sau despre o criptorhidie circumstanțială, știut fiind că la 50% dintre copiii examinați fără abilitate se produce retracția tranzitorie a testiculului în canal;

- dacă este o „criptorhidie” – oprirea testiculului undeva pe traiectul său natural de descindere sau o „ectopie” – plasarea testiculului în afara traiectului său natural: de exemplu, sub tegumentele triunghiului Scarpa, sub tegumentele pubiene etc.;

- dacă criptorhidia este uni- sau bilaterală: în 80-90% dintre cazuri este unilaterală.

Obiective și principii terapeutice

Dintre obiective, enumerăm:

- să prevină pericolele la care este expus testiculul criptorhid: torsiunea cordoului spermatic, traumatismele, strangularea în cazul în care testiculul se află într-un sac hernial, malignizarea;
- să asigure condiții prielnice spermatogenezei;
- să prevină de complexe unei presupuse infirmități.

Obiectivul terapeutic fiind coborârea testiculului, în principiu, terapia se va adresa cauzei care a produs criptorhidia. Deci terapia va fi hormonală sau, în cazul unui obstacol mecanic, chirurgicală.

Tratamentul hormonal

Are ca scop corectarea insuficienței orhice în ceea ce privește hormonii necesari coborârii sale, inhibina și, mai ales, testosteronul.

Pare deci justificată administrarea testosteronului, însă nu dă rezultate.

În schimb, administrarea gonadotrofinelor hipofizare sau stimularea celor endogene prin gonadolibérine este încununată de succes.

Efectul gonadotrofinelor asupra coborârii testiculului este ipotetic. În urma administrării lor, cresc valorile testosteronului plasmatic, deși testiculul până la pubertate nu are glandă interstițială. Este probabil activată transformarea fibrocitelor în celule Leydig. Coborârea testiculului ar fi dinamizată fie printr-un efect *in situ* al testosteronului endogen, fie printr-un efect direct al gonadotrofinelor și asupra altor elemente, de exemplu *gubernaculum testis*.

Tratamentul chirurgical

Este motivat de incapacitatea unui testicul competent de a parcurge itinerariul natural, din cauza unor obstacole.

Tratamentul hormonal are ca scop activarea factorilor care produc descinderea testiculului și, în special, a secreției de inhibină și testosteron. În acest sens se folosesc stimulatorii fiziologici ai testiculului, gonadotrofinele hipofizare (FSH, LH). Reamintim că FSH-ul stimulează celulele Sertoli, deci producerea de inhibină și spermatogeneza, iar LH-ul – celulele Leydig, deci producerea de testosteron.

Tratamentul cu gonadotropi se face folosind fie gonadotropi de aport exogen, fie gonadotropi endogeni stimulați sau produși prin administrarea de gonadolibérine.

A. Tratamentul cu gonadotropi exogeni
Gonadotropii exogeni, ca și gonadotropii

endogeni, își exercită efectul nemijlocit pe gonade. În speță, ei pot fi folosiți atât în tulburările hipotalamice, cât și în cele hipofizare care implică gonadele.

1. În ce cazuri se aplică?

- În toate cazurile de criptorhidie în care se suspectează o implicare hipotalamică sau hipofizară. Indicația este ușor de stabilit, atunci când se pot doza gonadotrofinele hipofizare (plasmatic sau urinar): în aceste cazuri ele sunt întotdeauna scăzute (sub 5 u.i.).

În această categorie s-ar include criptorhidiile din: sindromul Laurence-Moon-Biedl, sindromul Kalmann, sindromul Pasqualini, sindromul Alström, eunocoidismul hipogonadotrop, insuficiențele hipofizare.

- În cazurile în care, probabil, o insuficiență gonadotropă frustă nu a operat în momentul oportun descinderii. Reamintim că de la naștere până la pubertate ea crește și unele cazuri de criptorhidie se remit. Sunt probabil acele testicule din a căror categorie fac parte și „testiculele glisante“.

Limitată la cazurile citate, sfera de aplicație a tratamentului cu gonadotrofine este riguros stabilită.

2. În ce cazuri nu se aplică tratamentul cu gonadotropi?

- În toate cazurile de criptorhidie mecanică. În aceste cazuri tratamentul este absurd și chiar dăunător, deoarece congestia testiculară pe care o produce poate determina necrozarea organului.

- În toate cazurile de disgenezie orhitică, deoarece leziunea gonadică morfofuncțională face inutilă orice încercare de stimulare a lor. Din contră, administrarea gonadotrofinelor preoperator precipită și agravează leziunea, iar postpubertar gonadotrofinele endogene sunt crescute – element caracteristic disgeneziilor –, ceea ce face inutilă supralicitarea.

Aceste contraindicații sunt însă făcute pe baza unor considerații de principiu. În practică, diagnosticul acestor forme este dificil, de aceea trebuie făcută tentativa de a coborî testiculul cu tratament hormonal. Se impune însă o prudență deosebită.

3. Vârsta de aplicare a tratamentului – instituirea tratamentului depinde de vârsta la care ne este adus pacientul la consultație. Tratamentul se poate face oricând, chiar și după pubertate. În principiu, vârsta optimă este până la 2 ani. Ulterior, leziunile, mai ales cele tubulare, se agravează progresiv.

4. Fenomene induse de tratament – administrarea gonadotrofinelor poate determina:

- congestia și hipertrofia testiculelor, însoțită uneori de dureri, frisoane, stare generală alterată;

- creșterea penisului în lungime și erecții.

Sunt fenomene care încetează odată cu suspendarea tratamentului.

5. Utilitatea tratamentului hormonal: tratamentul cu gonadotropi poate constitui:

- o metodă terapeutică definitivă: odată realizată coborârea testiculului, prin administrarea de gonadotropi, acesta rămâne irevocabil în scrot;

- o metodă de diagnostic: dacă testiculul coboară, se atestă apartenența criptorhidiei la o patologie în care este implicat hipotalamusul sau hipofiza; dacă nu coboară, atunci este o criptorhidie din grupul disgeneziilor sau al obstacolelor mecanice.

Se folosesc medicamente din categoria gonadotrofinelor:

Pregnyl – gonadotrofină corionică umană (HCG), deci cu conținut predominant de LH – pulbere liofilizată în fiole a 500 u.i. Se administrează 500-1 500 u.i. o dată sau de două ori pe săptămână, timp de 6-10 săptămâni.

Rezultatele favorabile variază, în funcție de diverse statistici, între 70% (la care aderăm și noi) și 100% din cazuri.

Produse similare:

Choriogonin – ampule de 500 și 1 500 u.i.;

Choragon – ampule de 500, 1 500 și 5 000 u.i.;

Predalon – ampule de 500, 1 000 și 5 000 u.i.;

Primogonyl – ampule de 250, 500, 1 000 și 5 000 u.i.

B. Tratamentul cu gonadoliberine

Gonadoliberinele își exercită efectul asupra gonadelor prin intermediul gonadotrofinelor. În consecință, administrarea lor este condiționată de integritatea hipofizei gonadotrope.

Sunt indicate în cazurile în care se suspectează sau se cunoaște implicația hipotalamică, de exemplu: sindromul Alström, sindromul Laurence-Moon-Biedl, sindromul Pasqualini, hipoorhitismul hipogonadotrop.

Nu are rost să fie folosite în criptorhidiile din insuficiențele hipofizare primare, de exemplu, nanismul hipofizar.

Ca material se folosește:

GnRH – gonadorelină în ampule de 25 μg și 100 μg. Se administrează i.v.

LH-RH – ampule a 1 ml conținând 0,025 mg și 0,1 mg Gonadorelin; *Relefact LH-RH* – ampule a 1 ml 0,025 mg și 0,1 mg Gonadorelin administrabil i.v.

Kriptocur – soluție pentru *spray* nazal.

Dozele de Gn-RH necesare creșterii receptivității celulelor hipofizare secretoare de gonadotropi endogeni sunt de 2–10 μg i.v., echivalent a 200 μg nazal, doze repetate la 4–6 ore, timp de 2–6 săptămâni (perioadă în care se produce desantul testicular în majoritatea cazurilor).

• Uneori este necesară asocierea tratamentului cu gonadoliberine a HCG-ului, astfel încât prin adiție să se obțină un rezultat pozitiv și mai rapid (aproximativ 50–100 u.i./kilocorp la 5 zile, timp de 3 săptămâni).

• La criptorhidiile „false” – cele în ascensor sau cele în care testiculul se află la orificiul extern al canalului inghinal – rezultate apreciabile s-au obținut prin testoterapie transdermică locală (geluri cu dihidrotestosteron precum Andractim).

Tratamentul chirurgical se aplică în cazurile în care tratamentul hormonal nu a dat rezultate sau în cazurile în care testiculul este încarcerat într-un sac hernial.

Se încearcă coborârea testiculului și fixarea sa în poziția pe care o ocupă în mod normal în burse.

Se preconizează ca intervenția să aibă loc până la vârsta de 2 ani. Sunt însă unele obiecțiuni, de exemplu lezarea testiculului prin discrepanța care se poate crea între creșterea taliei și posibilitatea de alungire a cordonului spermatic.

Rezultatele intervenției chirurgicale pot fi compromise de:

- lezarea vaselor, care duce în final la atrofia testiculului;
- imposibilitatea coborârii testiculului din cauza unui pedicul prea scurt;
- revenirea la starea inițială de criptorhidie, după reducerea sa.

Prognosticul criptorhidiilor remise hormonal sau chirurgical trebuie să fie foarte rezervat, mai ales în ceea ce privește recuperarea spermatogenezei, deoarece:

- majoritatea criptorhidiilor fiind consecința disgeneziilor, leziunile gonadale sunt ireversibile; în aceste cazuri, chiar dacă criptorhidia este unilaterală, afectarea testiculelor este bilaterală;
- coborârea făcută tardiv dă posibilitatea leziunilor produse în testicul să se agraveze prin condițiile neprielnice determinate de criptorhidie (temperatură, presiune mecanică etc.).

ANDROMASTIA

Andromastia se definește prin dezvoltarea glandei mamare la bărbat (fig. 173) – termen ce înlocuiește un pleonasm care a avut ecou câteva decenii – ginecomastia.

Termenul de „andromastie” – termen medical pus în circulație de B. Ionescu și C. Dumitrache – este cel corect (*andros* = bărbat, *mastos* = mamă), deoarece ginecomastia, în traducere exactă: *gyne* = femeie, *mastos* = mamă, semnifică dezvoltarea sânului la femeie.

Andromastia poate fi un fenomen fiziologic sau patologic.

A. Andromastia fiziologică se caracterizează prin două particularități:

a) particularități legate de vârstă – afecțiunea poate apărea:

- imediat după naștere – andromastia post-partum;
- în timpul pubertății – andromastia puberală cu frecvență de 70%;
- în perioada de instalare sau după andropauză – andromastia de andropauză cu frecvență de 80%.

b) particularități legate de durabilitate – andromastia fiziologică în general se remite spontan:

- cea post-partum după 2-3 săptămâni;
- cea puberală descrește și dispare până la sfârșitul pubertății;
- cea de andropauză se remite frecvent în 2-3 ani.

B. Andromastia patologică apare indiferent de vârstă și nu se remite spontan; poate fi

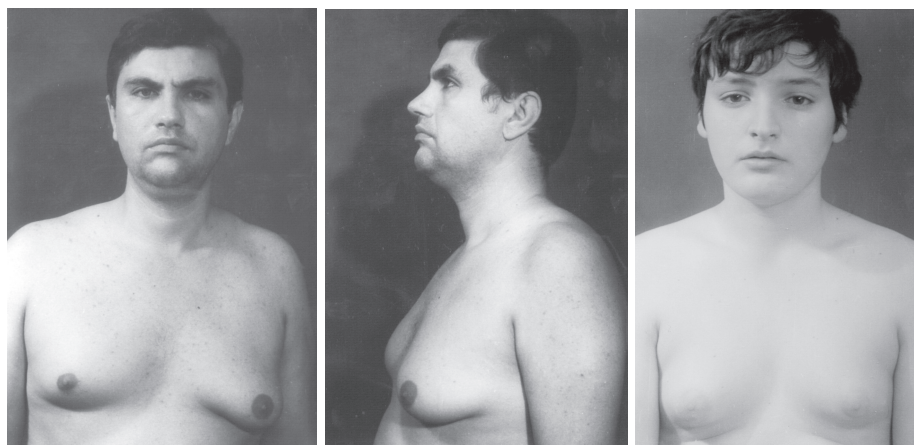


Fig. 173. Andromastie.

simptomatică – apărând într-o serie de circumstanțe bine determinate – sau idiopatică – aparent fără cauză determinantă.

Andromastia este consecința ruperii sau inversării echilibrului androgeni-estrogeni în favoarea estrogenilor și mai rar o receptivitate crescută pentru estrogeni. Raportul este inversat ca o consecință fie a hipoandrogeniei, fie a hiperestrogeniei.

Exprimarea în formule ar fi astfel:

Sexualizarea normală = A/E

Andromastiile = $(A - n)/E$ sau $A/(E + n)$

A – androgeni

E – estrogeni

$(A - n)/E$ = hiperestrogenia relativă

$A/(E + n)$ = hiperestrogenia absolută.

A. Hipoandrogenia este consecința hiporhitiiei sau a anulării efectului androgen.

Hiporhitiia, la rândul ei, este primitivă sau secundară.

a. Hiporhitiia primară este consecința:

- disgeneziilor orhite: sindromul Klinefelter, sindromul Turner masculin, sindromul testiculelor dispărute, sindromul testiculelor areactive, sindromul ageneziei leydigiene, sindromul disgeneziei monoorhite, pseudohermafroditismele orhidisgenetice enzimopate;
- distrugerii testiculului prin traumatisme, iradieri, chimioterapie, infecții, tumori etc.

b. Hiporhitiia secundară cuprinde:

- hiporhitiile hipogonadotrope hipotalamice, hipogonadismul solitar, sindromul Kallman, sindromul Lawrence-Moon-Biedl, sindromul adiposo-genital etc;
- hiporhitiile hipogonadotrope hipofizare; insuficiența hipofizară, acromegalia;

- hipogonadismul din hiperprolactinemii tumorale, iatrogene, leziuni hipotalamice etc;

- hiporhitiile din diverse boli endocrine: hipo- sau hipertirodismul, hipo- sau hipercorticismul;

- hiporhitiile din boli metabolice: diabetul zaharat, hepatita cronică, ciroza hepatică etc.

c. hipoandrogenia prin anularea efectului androgenic – de obicei iatrogenă prin tratamente prelungite cu antiandrogeni: ciproteron acetat, flutamidă etc.

B. Hiperestrogenia la mascul poate fi:

- relativă, prin scăderea androgenilor (vezi cele discutate anterior);

- absolută, prin creșterea estrogenilor peste valorile normale, cauzate de:

- unele forme ale disgeneziilor orhite, precum testiculul feminizant (testicul afectat enzimologic prin diminuarea sau absența 5α -reductazei, cea care transformă testosteronul în DH Testosteron – forma activă;

- tumori secretante de estrogeni ale testiculului sau corticosuprarenalei;

- iatrogen – estrogeni exogeni (exemplu – tratamentul neoplasmului de prostată).

C. Circumstanțele în care apare andromastia, unde nu totdeauna se poate demonstra clar ruperea echilibrului androgeni-estrogeni, mecanismele incriminate fiind adesea hiperprolactinemii netumorale sau interesarea procesului de aromatizare. Amintim:

- droguri hormonale: androgeni, corticoizi, gonadotrofina corionică etc.;

- droguri ne hormonale: vitamina D, vitamina E, digitalina, amfetamine, clorpromazina, rezerpina, izoniazida etc.;

- afecțiuni toracice: traumatisme, pleurezii, zona zoster, tuberculoză, tumori endotoracice etc.;

- afecțiuni neurologice: ale nervilor periferici toracali, encefalopatii, mielopatii etc;
- obezitate, dezvoltarea excesivă a masei musculare etc. (prin aromatizarea androgenilor).

În dezechilibrul estrogeni-androgeni modificat prin diverse cauze în patogenia andromastiei mai trebuie incriminată predispoziția genetică manifestată prin: troficitate locală, vascularizație, inervație etc., cu o receptivitate locală crescută la estrogeni sau diminuată la androgeni. Ideea este argumentată de efectul factorilor determinanți numai asupra anumitor subiecți, apariția unilaterală a andromastiei și/sau androanizomastia, fapt ce motivează și diversitatea clinică a andromastiei:

- uni- sau bilaterală, simetrică sau asimetrică;
- volum variabil, de la „buton mamar“ – 1 cm în diametru – până la dimensiuni jenante, de 8-10 cm în diametru;
- sensibilitatea poate fi absentă sau prezentă spontan sau la palpare;
- poate fi evolutivă sau staționară, evoluție benignă sau malignă (cu tot cortegiul simptomatic adăugat);

Principii și mijloace terapeutice

A. Tratamentul andromastiilor fiziologice nu este necesar, marea majoritate a lor remițându-se spontan odată cu restabilirea echilibrului andro-estrogenic.

Tentativa de refacere exogenă medicamentoasă a acestui echilibru nu este recomandabilă, deoarece:

- la pubertate – poate contracara creșterea și dezvoltarea normală prin grăbirea închiderii cartilagiilor de creștere;

- la vârstnici – induce sau agravează eventuala, dar frecventă suferință prostatică.

În andromastiile fiziologice reziduale se poate institui un tratament androgenic local, percutan sau eventual tratamentul chirurgical estetic.

B. Tratamentul andromastiilor patologice presupune refacerea echilibrului androgeni-estrogeni prin tratament substitutiv, prin eliminarea surselor de estrogeni sau prin reabilitarea patologiei metabolice sau viscerale inductoare de hiperestrogenism.

Când cauza andromastiei este cunoscută, se impune îndepărtarea ei:

- în cazurile tumorilor feminizante – testiculare sau corticosuprenale – se recurge la îndepărtarea lor chirurgicală;
- în cazul afecțiunilor endocrine – altele decât cele gonadice – se administrează tratamentul lor specific;
- în cazul tulburărilor metabolice – diabet, hemocromatoză – se impune corectarea lor;
- în cazul afecțiunilor toracice se instituie tratamentul adecvat;
- se suspendă – dacă starea clinică o permite – administrarea drogurilor andromastogene, iar când motivația acestei mediații este majoră, se acceptă riscul andromastiei sau se tratează chirurgical;
- în cazul insuficiențelor orbitice se administrează tratamentul substitutiv cu androgeni;
- în andromastiile idiopatice, ca și în cele care nu au cedat în urma tratamentelor etiologice, se aplică tratamentul patogen, manevră motivată și fundamentată de rolul mastogenetic al estrogenilor;

- andromastiile transformate malign recunosc terapia oncologică cu toate mijloacele cunoscute.

Mijloacele terapeutice

Pentru restabilirea echilibrului androestrogenic, după ce s-au epuizat tratamentele etiologice, se impune:

- Andromastie prin: (A–n)/E – Tratament androgeno-substitutiv cu valoarea n-ului de la aproape normală, la 0.

A. Androgenoterapia sub diverse forme

- testosteron i.m. în doze totale de 200-250 mg lunar, cu produși cu absorbție rapidă (administrare frecvent, repetată la 3-4 zile) sau lentă (la 15-30 de zile); percutan – singular sau asociat celui parental – geluri, unguente sau creme cu testosteron sau dihidrotestosteron 2,5%. Produselor percutane de androgeni li se pot adăuga hialuronidază (pentru extinderea difuziunii) și/sau antiinflamatoare (pentru efectul anti-prostaglandinic cu anularea sindromului algic).

Se ung zilnic tegumentele din zona mamară – o priză, maxim două – fără a se masa, timp de două luni.

Dacă nu se obțin rezultatele scontate, tratamentul se abandonează.

- B.** Droguri cu efect antiestrogenic: *Danazol*, *Clomifen*, *Tamoxifen*.

C. Droguri antiprolactice: *Bromcriptină*.

Terapia cu aceste droguri nu dă rezultatele așteptate, ceea ce motivează folosirea lor în lipsa altei soluții sau asociate terapiei androgene.

- Andromastia prin: A/(E+n) – Tratament androgenosuplimentar + antiestrogenice și/sau antiprolactice (chirurgical sau chimic) (n = valori de la aproape normal la infinit).

Efectul tratamentului medicamentos este condiționat de doi factori:

- tipul andromastiei;
- vechimea ei.

Răspund bine și prompt la tratament andromastiile cu slabă proliferare a țesutului fibros și cu atât mai bine cu cât sunt de timpuriu tratate. Andromastiile cu proliferare fibromatoasă sau cele prin vechime sau fibroză sunt ireversibile.

D. Tratamentul chirurgical – mastectomia este recomandată în următoarele circumstanțe:

- andromastiile preexistente care-și reiau evoluția după o perioadă de stagnare;
- andromastiile care sunt progresiv evolutive și mute terapeutic;
- andromastiile care incomodează estetic sau dorința rapidă de rezolvare;
- andromastiile care, clinic, sugerează cel mai mic element de transformare anarhică celulară.

INSUFICIENȚELE OVARIENE

Insuficiența ovariană reprezintă deficiența funcțională a gonadei feminine; deoarece ovarul are rol activ doar în feminizarea pubertară și postpubertară, insuficiența ovariană nu va afecta decât feminizarea acestor etape. Simptomatologia clinică depinde de determinismul și intensitatea insuficienței gonadice și de vârsta la care a survenit aceasta.

Astfel:

- anovaria prepubertară anulează feminizarea pubertară, iar anovaria postpubertară determină involuția totală a caracterelor de feminizare perfectate în timpul pubertății;
- hipoovaria prepubertară inițiază un proces de feminizare pubertar atenuat și incomplet; postpubertar determină involuția parțială a feminizării dobândite pubertar.

Clasificare etiopatogenică

I. Insuficiența ovariană primară:

- sindromul ovarelor paupere;
- disgenezia monoovariană;
- sindromul Turner;
- agenezia gonadală sau disgenezia gonadală pură;
- sindromul ovarelor afuncționale (Klotz);
- ovariectomia.

II. Insuficiența ovariană secundară (hipogonadotropă):

- de cauză hipotalamică în:

a) leziuni organice:

- tumori hipotalamice sau de vecinătate, infecții;
- degenerescențe hipotalamice (sindromul Laurence-Moon-Biedl-Bardet), sindromul de Morsier, hipogonadism hipogonadotrop hipotalamic).

b) tulburări hipotalamice funcționale.

- de cauză hipofizară – tumori hipofizare nesecretante sau secretante, insuficiență hipofizară.

Sindromul ovarelor paupere

Este un sindrom caracterizat prin incapacitatea ovarelor de a sexualiza normal datorită unui dispozitiv folicular sexoidogenetic sărac (populație gonocitară deficitară).

Etiopatogenie

Se presupune afectarea genetică primitivă a gonocitelor, respectiv un accident genetic survenit în momentul diferențierii lor, care le interesează în exclusivitate. Disgonozomia rezultată determină dispariția unor gonocite sau incapacitatea altora de a se maturiza.

În raport cu gradul pauperității ovariene, clinic, insuficiența ovariană se poate manifesta ca severă sau atenuată.

Forma cu insuficiență ovariană severă

Pauperizarea foliculară este atât de intensă, încât ovarele sunt incapabile să inițieze sexualizarea.

Morfotipul îmbracă aspect eunuroid (fig. 174).

Vârsta pubertății este atinsă și depășită fără a se produce fenomene de feminizare caracteristice:

- tegumentele rămân glabre, cu oarecare schiță de pilozitate pubo-axilară;
- sânii nu se dezvoltă – amastie;
- menstrele nu apar – amenoree primară.

Organele genitale externe sunt feminine, normal conformate, dar infantile: vulvă cu orientare antero-inferioară, labii slab dezvoltate și pigmentate, col alungit, uter mic.

- Dozările hormonale arată:
 - estrogenii și progesteronul au valori practic nule;



Fig. 174. Sindromul ovarului pauper.

- gonadotrofinele cu valori crescute;

- Laparotomia exploratorie evidențiază:
 - tractul genital intern feminin dar hipoplazic;
 - în *sit*-ul ovarian, ovarele par normale.

- Examenul morfopatologic al ovarelor constată: ovare cu foliculi puțini – sub 1/10 din populația normală – imaturi, unii atrezici, absența corpiilor albicans.

Ovarele paupere sunt ovare înzestrate cu o cantitate redusă de foliculi; cu cât numărul acestora este mai mic, cu atât durata de funcționare a ovarului este mai limitată și cu atât sunt mai afectate sexualizarea și durata menținerii sale.

Forma cu insuficiență ovariană atenuată

Cantitatea de foliculi ovarieni este subnormală, ceea ce conferă ovarului o capacitate feminizantă insuficientă și de scurtă durată.

- Morfotipul este feminin, dar cu note de hipoovarie.

- Pubertatea întârzie și este incompletă:
 - pilozitatea sexuală se dezvoltă relativ;
 - sânii au aspect pubertar: areola și mamelele mici, slab pigmentate;
 - menstrele apar târziu, sunt neregulate și se suspendă după o perioadă relativ scurtă – câteva luni sau câțiva ani (*menopauză precoce*);
 - organele genitale externe, feminine, sunt normal conformate, dar uneori cu note de hipoplazie.

- Dozările hormonale arată, în perioadele de activitate ovariană, valori normale ale estrogenilor și progesteronului, asemănătoare celor constatate la femeia adultă; în perioadele de amenoree valorile sunt scăzute; gonadotrofinele sunt normale în perioadele de activitate ovariană și crescute în perioadele de amenoree.

- Laparotomia exploratorie pune în evidență:
 - organe genitale interne feminine normale;
 - în *sit*-urile ovariene: ovare aparent normale.
- Examenul histopatologic al ovarelor constată aspectul normal al ovarelor, dar cu populație foliculară relativ redusă: corpi albicans prezenți, însă rari.

Examenul citologic atât în forma severă, cât și în cea atenuată arată: cromatină sexuală prezentă, cariotip feminin 46, XX.

Disgenezia monoovariană

Este un sindrom determinat de prezența unei singure gonade – ovarul disgenetic.

Etiopatogenie

Se presupune existența unei linii 45,XO, cel puțin la nivelul mugurelui gonadal. Excluzivitatea sau predominanța absolută a acestui linii la nivelul unuia dintre mugurii gonadali ar explica absența gonadei; de cealaltă parte, linia 45,X, mai mult sau mai puțin în minoritate, permite dezvoltarea unui ovar cu grade de disgenzie.

Semiologie clinică

- Morfotipul este feminin, cu fenomene de sexualizare feminină mai mult sau mai puțin bine dezvoltat – în raport cu capacitatea funcțională a ovarului disgenetic prezent.
- Sexualizarea pubertară:
 - uneori lipsește, situație în care morfotipul îmbracă aspectul eunucoid, cu pilozitate sexuală absentă sau foarte slab reprezentată: amastie, amenoree primară;
 - alteori, pubertate întârziată, lentă și incompletă: pilozitate sexuală prezentă, dar insuficient reprezentată, sâni

- mai mult sau mai puțin bine dezvoltați, menstrare rare și suspendate de timpuriu.
- Organele genitale externe sunt feminine, infantile, hipoplazice sau aparent normal dezvoltate.

- Laparotomia exploratorie evidențiază:
 - organe genitale externe feminine;
 - ca gonade: un singur ovar, iar de partea controlaterală – o bandeletă sifidică (*streak-gonade*).

Semiologia de laborator

- Dozările hormonale arată valori scăzute sau cvasinormale ale estrogenilor și progesteronului; gonadotrofinele hipofizare sunt crescute sau normale.
- Examenul histopatologic:
 - gonada este un ovar disgenetic cu foliuli atrezici, uneori cu corpi albicans și foliuli evolutivi;
 - *streak-gonade*: țesut fibros alcătuit din stromă cu aspect ovarian (turbionată), dar fără foliuli.
- Examenul citogenetic constată:
 - cromatina sexuală prezentă;
 - cariotipul 46, XX.

Sindromul Turner feminin

Este un sindrom plurimalformativ cu insuficiență ovariană severă, în forma sa clasică, dar cu numeroase variante atât ale sindromului malformativ, cât și ale insuficienței ovariene. Frecvența sindromului Turner este de 1:10000 nou-născuți de sex feminin.

Forma „clasică” a sindromului Turner

- Se definește prin patru elemente fundamentale:
- hipotrofie staturală marcată și dizarmonică;

- malformații somatice numeroase și grave;
- insuficiență ovariană severă prin anovorie;
- cariotipul modificat specific ca frecvență: 45, XO.

Etiopatogenie

Sindromul Turner este o disgenezie ovariană, rezultat al unei disgono-zomii cantitative. Forma clasică a sindromului se caracterizează prin cariotip 45 XO, cu cromatina sexuală negativă, dar formele incomplete (paraturneriene) cunosc un polimorfism al anomaliilor cromozomiale – de obicei mozaicisme cu linii 45X. În prezența unui singur gonozom X ovarul se structuralizează, dar nu are capacitatea de a se menține, involuând rapid ca structură specifică și transformându-se fibros. Procesul este direct proporțional cu intensitatea alterării gonozomiale.

Disparația timpurie a ovarului din economia organismului nu împiedică procesul pasiv de sexualizare feminină a organelor genitale externe și interne, dar devine evidentă pubertar, când organismul nu suferă prelucrarea sexoidă necesară sexualizării. Aceasta se concretizează prin valori nesemnificative ale hormonilor sexuali cu creșterea gonadotropilor hipofizari.

Hipotrofia staturală nu are motivație hipofizară, ci este consecința unei tulburări de receptivitate a cartilajelor de creștere indusă genetic.

Semiologie clinică

Morfotipul este caracterizat de:

- hipotrofia staturală marcată, cu valori medii ale înălțimii variind în jurul a 140 cm;

- aspect dizarmonic și îndesat dat de gâtul scurt, toracele lat, trunchiul ceva mai alungit comparativ cu membrele inferioare, scurte (fig. 175 și 176).

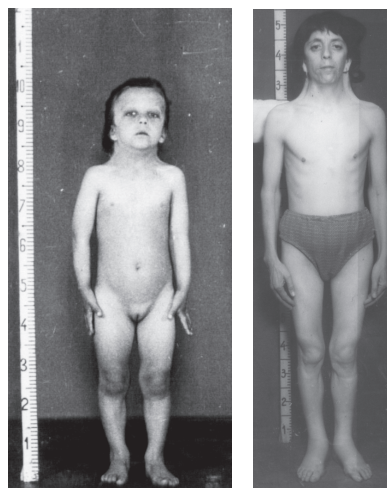
Sindromul malformativ se prezintă astfel:

Extremitatea cefalică:

- frunte îngustă și lată;
- inserția joasă a părului pe frunte și ceafă;
- urechi jos situate, uneori cu lobul urechii sudat;
- ochi oblici, cu aspect mongoloid sau antimongoloid, putând prezenta *epicanthus*, ptoză palpebrală, nistagmus, sclere albastre;
- nas înfundat la rădăcină;
- anomalii buco-dentare: comisurile labiale trase în jos, palatul înalt boltit în ogivă, malocluzie dentară, dinți supranumerari sau lipsă.

Gâtul, scurt și gros, prezintă:

- *pterygium colli*: fald musculo-tegumentar întins în evantai pe fețele latero-posterioare ale gâtului, de la apofizele mastoide la umeri – „gât de sfînx“.



A

B

Fig. 175. Sindromul Turner.

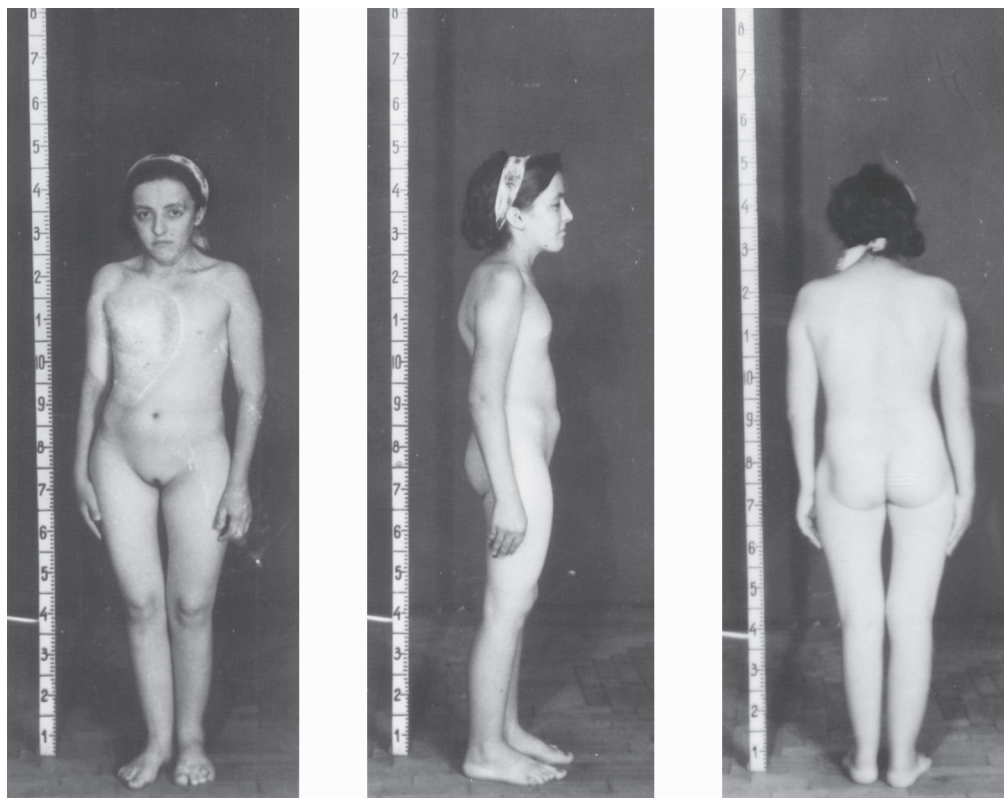


Fig. 176. Sindrom Turner – aspect constituțional.

Toracele larg și malformat de tipul „în carenă“, „în scut“, „în butoi“ etc.; mameloane îndepărtate.

Membre:

- *cubitus valgus* – deviația antebrăului în afara axei brațului în poziția de extensie și supinație a membrului superior;
- degetele IV și V scurtate la mâini și la picioare;
- sindactilie, uneori.

Viscerele:

- cordul: comunicații interatriale, interventriculare, coarctația aortei, stenoza istmului aortic, hipertensiune arterială;
- rinichiul: rinichi unic, rinichi în pot-coavă, rinichi chistic, rinichi supranumerar, ureter dublu etc.;

- aparatul digestiv: megacolon, telangiectazii intestinale.

Anomalii cutanate:

- nevi pigmentari răspândiți pe față sau corp.

Tulburări senzoriale:

- hipoacuzie;
- retinită pigmentară sau cataractă (rar).

Examenul radiologic evidențiază o serie de alte malformații scheletice, și anume:

- persistența cartilajelor de creștere după vârsta de închidere;
- brahimetacarpia și brahimetatarsia IV și V (semnul Archibald);
- sinosta radio-cubială;
- condrodistrofia platoului tibial și a condilului femural (semnul Kosowicz);

- distrofii vertebrale: cifoscolioză, blocuri vertebrale;
- osteoporoză generalizată sau localizată la vertebre, bazin etc.

Sindromul ovarian constă în:

Sexualizarea pubertară absentă, cu:

- absența sau foarte slabă dezvoltare a pilozității pubo-axilare;
- amastie;
- amenoree primară;
- organe feminine genitale externe feminine, dar infantile.

Semiologie de laborator

Dozările hormonale

Valorile sanguine și urinare ale hormonilor ovarieni sunt practic nule; gonadotrofinele sunt crescute.

Laparotomia exploratorie evidențiază:

- organe genitale interne feminine, dar hipoplazice;
- absența gonadelor, locul lor fiind ocupat de bandele alb-sidefii (*streak-gonade*).

Examenul histopatologic al *streak-gonadei* arată elemente de stromă ovariană turbionată și lipsită de foliculi.

Examenul citogenetic constată:

- cromatina sexuală absentă;
- cariotipul 45,X sau mozaicisme cu linii 45,X.

Forme paraturneriene

Formele paraturneriene sau „sindromul Turner incomplet” diferă net de forma clasică a sindromului Turner prin:

- hipoplazie staturală care, deși importantă, este ceva mai puțin marcată decât cea din sindromul Turner clasic;
- sindromul malformativ redus ca număr de malformații și atenuat sau chiar absent;

- sindromul ovarian cu variații de hipovarie moderată la funcție ovariană cvasinormală.

În cazurile de hipovarie moderată sexualizarea pubertară întârzie și este incompletă; menstrele sunt neregulate, rare, iar după numai câteva cicluri urmează amenoreea.

Dozările hormonale arată scăderea marcată a estrogenilor și progesteronului în fazele de amenoree; gonadotrofinele – crescute.

Examenul histopatologic constată că gonadele sunt ovare, dar disgenetice: foliculii rari, unii atrezici, puțin evolutivi, excepțional se găsesc corpi albicans.

În cazurile cu funcție ovariană cvasinormală, sexualizarea pubertară are loc la timp;

- sânii se dezvoltă ca la femeia normală;
- menstrele se succed aproximativ regulat;
- sarcinile sunt posibile.

Dozările hormonale arată că estrogenii, progesteronul și gonadotrofinele au valori asemănătoare celor ale femeii normale; ovarele, histologic, sunt normal conformate.

Examenul citogenetic pune în evidență: frecvent mozaicisme cu linii 45,X; 45,X/46,XX; 45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX.

Agenezia gonadală

În literatura de specialitate este cunoscută și sub numele de „disgenezie gonadală pură”.

Agenezia gonadală – lipsa de formare a gonadelor – determină un sindrom cvasiexperimental oferind imaginea dezvoltării unui organism lipsit de aparatul hormonilor sexualizanți gonadali.

Etiopatogenic, agenezia gonadală pare a fi rezultatul lezării foarte timpurii a gonadei.

Agenezia gonadală duce deci la o insuficiență gonadală severă, totală, primară cu fenotip feminin, fără malformații și fără sexualizare puberală.

Morfotipul are aspectul feminin eunucoid (fig. 177):

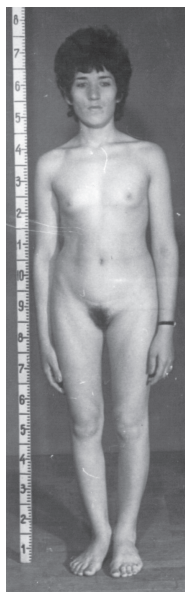


Fig. 177. Agenezie gonadală.

- talie înaltă cu membre inferioare alungite și bazin bine dezvoltat;
- paniculul adipos se dispune după tipologia feminină: pe sâni, regiunea inferioară a abdomenului, șolduri, coapse, fese;
- tegumentele fine, subțiri, netede se ridică pe față de timpuriu;

- pilozitatea sexuală lipsește sau este abia schițată; pilozitatea corporală este rară, debilă;
- amenoree primară;
- organele genitale externe au aspect feminin, dar infantil: vulvă cu orientare antero-inferioară, labii șterse și palide, vagin scurt, col alungit, uter mic;
- amastie cu areole și mameloane mici, depigmentate;

Dezvoltarea psihointelectuală decurge normal, comportamentul sexual este feminin.

Laparotomia exploratorie descoperă:

- organe genitale interne feminine: pavilioane, trompe, uter;
- gonade absente, înlocuite de bandete dure, alb-sidefii (*streak-gonade*).

Semiologie de laborator

Dozările hormonale arată:

- absența hormonilor gonadali în sânge și urină;
- gonadotrofinele hipofizare urinare cu valori crescute.

Examenul histopatologic pune în evidență: bandetele gonadale cu structură fibroasă, lipsite de elementele caracteristice gonadei: foliculi sau tubi.

Examenul citogenetic constată:

- cromatina sexuală prezentă sau absentă;
- cariotipul: 46, XX; 46, XY; 45, X sau mozaicisme cu linii 45,X.

HIPOGONADISMELE SECUNDARE

Hipogonadismele secundare includ forme ale insuficienței gonadice a căror cauză, extrinsecă gonadei, interesează însă un dispozitiv care subordonează morfofuncțional gonada. Acest dispozitiv este hipotalamusul și/sau hipofiza.

În consecință, toate bolile lezionale sau funcționale ale hipotalamusului (tumori, obezitate, anorexie, hiper- sau hipotiroidie, hiperfuncție sau insuficiență corticosuprarenală etc.), precum și bolile hipofizei (acromegalia, gigantismul, nanismul, panhipopituitarismul etc.) includ în tabloul lor simptomatic și elemente ale insuficienței gonadice. Ele au fost comentate cu ocazia expunerii fiecăreia din bolile respective.

Particularitatea acestor hipogonadisme secundare constă în faptul că semnele insuficienței gonadice sunt estompate de semnele bolii în contextul căreia apar; cauza determinantă are prioritate semiologică. Ca urmare, pe baza simptomatologiei majore este suficient să diagnosticăm, de exemplu, acromegalia pentru a ști că există și semne de insuficiență gonadică, semne care, dacă nu se relevă de la sine, trebuie căutate.

Excepție de la această regulă fac:

Hipogonadismele hipogonadotrope

Hipogonadismele hipogonadotrope, deși secundare unei insuficiențe hipotalamo-hipo-

fizare, se manifestă exclusiv prin semne de insuficiență testiculară sau ovariană, deoarece sunt determinate de o afectare selectivă a gonostatului hipotalamic.

Semiologia clinică a hipogonadismelor hipogonadotrope se identifică cu cea a insuficiențelor gonadice primitive.

Hipogonadismul hipogonadotrop prepubertar

Survenit prepubertar, hipogonadotropismul face imposibilă intrarea în funcție a gonadei la pubertate.

În consecință:

Vârsta pubertății este atinsă sau depășită fără ca elementele de sexualizare caracteristice să apară: tegumentele sunt glabre, organele genitale păstrează caracterul infantil, iar la femeie nu apar menstrele (amenoree primară) și nu se dezvoltă sânii.

Alteori – în cazul unor insuficiențe gonadice mai puțin grave – elementele de sexualizare pubertară apar, dar tardiv și incomplet.

La bărbat, pilozitatea caracteristică se dezvoltă parțial; la femeie menstrele sunt neregulate și se suspendă precoce (amenoree paraprimary, amenoree secundară sau menopauză precoce).

Hipogonadismul hipogonadotrop postpubertar

Survenit postpubertar, hipogonadismul scoate precoce gonada din funcție. În con-

secință, caracterele sexuale dobândite cu ocazia pubertății încep să involueze. La femeie, menstrele se suspendă (amenoree secundară).

Semiologia de laborator

Semnele de laborator caracteristice hipogonadismului hipogonadotrop sunt:

- LRH – are valori scăzute sau este absent;
- gonadotrofinele hipofizare urinare au valori scăzute;
- biopsia gonadală arată: gonada infantilă sau oprirea în evoluție a gonadei, fără leziuni morfopatologice.

În rest, se constată semnele insuficienței gonadice:

- hormonii gonadici – testosteronul, respectiv estrogenii și progesteronul – se situează sub limitele inferioare ale normalului.

Principii de tratament în insuficiența ovariană

Tratamentul depinde de modul în care s-a produs insuficiența ovariană:

- prin lezarea directă a ovarului (primare);
- prin dereglarea hormonogenezei ovariene, consecință a lezării dispozitivelor de comandă a ovarului (secundare).

Insuficiențele ovariene primare

În aceste cazuri ovarul este compromis total sau parțial, ireversibil. În consecință, singura soluție este tratamentul substitutiv.

Insuficiențele ovariene secundare: în aceste cazuri ovarul există, este normal, dar dereglat funcțional. Unul sau ambele dispozitive de control – hipotalamus și/sau hipofiza gonadotropă – sunt compromise. În aceste cazuri, în principiu, tratamentul presupune reabilitarea funcției ovarului, iar aceasta se face diferențiat, în funcție de locul și tipul dispozitivului afectat.

a. Dacă leziunea este hipotalamică, organică și ireversibilă (tumori, procese inflamatoare etc.), tratamentul logic ar fi cel de substituție cu *gonadoliberine*, factorul hipotalamic de stimulare ovariană (LRH).

Leziunile hipotalamice organice sau funcționale reversibile (anorexie nervoasă, boli endocrine etc.) se restabilesc simultan cu rezolvarea cauzei care le-a produs.

b. Dacă leziunea este hipofizară și ireversibilă (distrugerii hipofizare tumorale sau de altă natură), este pertinentă administrarea de *gonadotrofine* (FSH și LH), factori de stimulare a ovarului. După leziunile hipofizare reversibile (de pildă prin roentgenterapie), funcția ovariană se restabilește de la sine.

Așadar, în tratamentul specific al amenoreilor se ține seama de următoarele principii:

- Tratamentul stimulator:
 - gonadoliberine, în caz de leziune hipotalamică;
 - gonadotrofine, în caz de leziune hipofizară;
- Tratamentul substitutiv:
 - hormoni ovarieni, în caz de leziune ovariană primară.

Dacă acesta este tratamentul „de principiu“, fiecare modalitate terapeutică având o justificare, în practică lucrurile se petrec altfel: administrarea gonadoliberinelor și gonadotrofinelor este folosită în scop diagnostic și numai în foarte rare cazuri – de exemplu, în anorexia nervoasă – ca tentativă terapeutică, dar și în aceste cazuri numai pentru scurt timp.

Aproape de regulă tratamentul *specific* al amenoreilor este tratamentul substitutiv.

Vom descrie metodele și mijloacele celui mai des utilizat tratament, tratamentul substitutiv.

Tratamentul substitutiv

Metode și mijloace

Tratamentul, substituindu-se funcției ovariene normale, trebuie să o reproducă cât mai fidel.

Modelul funcției ovariene normale este alcătuit din două faze hormonale: faza estrogenică, fază care începe în prima zi a menstrei și durează 14 zile și faza estrogen-progesteronică, care durează următoarele 14 zile. Aceste două faze alcătuiesc un ciclu de $28 \pm 2-3$ zile și sunt despărțite de ovulație. Ciclurile se succedă regulat pe tot intervalul dintre pubertate și climacteriu, fiind întrerupte în mod normal doar de sarcină și alăptare.

În determinismul fenomenelor, hormonii ovarieni au rol specific: estrogenii sunt necesari proliferării endometrului; progesteronul are efect secretor asupra glandelor endometriale și nu operează decât asupra unui endometru pregătit în prealabil de estrogeni.

De-a lungul unui ciclu, estrogenii se secretă aproape continuu, iar progesteronul numai în a doua parte a ciclului (din a 14-a până către a 28-a zi). Valorile estrogenilor sunt ondulatorii, cu un maximum care precedă cu puțin a 14-a și a 25-a zi; valorile progesteronului cresc din a 14-a până în a 21-a zi, apoi scad. În preajma celei de a 23-a zi a ciclului, atât valorile estrogenilor, cât și cele ale progesteronului se prăbușesc. Rezultatul carenței estrogen-progesteronice este menstra.

Firește, tratamentul substitutiv nu poate să reproducă întru totul evenimentele hormonale ale ciclului, dar poate asigura impregnația organismului în timpul și cu cantitatea necesară de estrogeni și progesteron.

Norme ale tratamentului substitutiv

Schema de tratament substitutiv cu hormoni ovarieni are următoarele secvențe: acoperirea cu estrogeni a intervalului dintre a 5-a și a 21-a zi a

unui presupus ciclu și cu progesteron din a 15-a până în a 25-a zi. Menstra – dacă uterul este receptiv – ar trebui să se producă în zilele următoare întreruperii tratamentului, ca o consecință a carenței estrogen-progestative, așa cum s-ar petrece lucrurile în mod normal.

Dacă menstra s-a produs, în a 5-a zi de la data venirii menstrei se repetă schema de tratament, chiar dacă menstra nu a încetat.

Dacă după tratament menstra nu s-a produs, după circa 10 zile de la începerea progesteronului se aplică o nouă serie de tratament.

Schema tratamentului substitutiv secvențial se repetă lună de lună, atâta timp cât se consideră că este necesar.

Dacă în timpul tratamentului fie cu estrogeni, fie cu progesteron se produce o sângerare uterină, tratamentul se continuă fără a fi întrerupt; este o sângerare a unui endometru cu troficitatea încă incomplet stabilizată.

În economia schemei se poate folosi fie un estrogen natural de tipul *Estradiol*, fie un estrogen semisintetic de tipul *Etinilestradiol sau Hexestrol*, iar ca progestativ, fie un progesteron natural de tipul *Progesterone*, *Utrogestan* fie un progesteron semisintetic de tipul *Medroxi-progesteron, Lynestrenol, Alilestrenol etc.*

La alegerea preparatului folosit se va ține seama de: proprietățile preparatului, intensitatea efectului său, toleranța organismului față de preparat, calea de administrare etc. În general, tratamentul fiind de lungă durată, se optează pentru administrarea orală.

Efectele secundare ale tratamentului se pot datora fie exacerării efectelor fiziologice ale hormonilor folosiți – în special ale estrogenilor –, fie reacțiilor adverse.

Ca efect endometrial nedorit, administrarea îndelungată a unor doze neadecvate de estrogeni poate produce o proliferare hiperplazică și chiar o endometrioză glandulo-

chistică, sursă a unor adevărate hemoragii uterine.

Dintre ceilalți receptori estrogenici, o atenție deosebită trebuie acordată modului de reacție a sânului. Apariția unor formațiuni nodulare, a turgescenței și a durerilor mamare în perioada care precedă menstra semnifică atingerea unui prag de toleranță periculos, care impune diminuarea dozelor.

Eșecul tratamentului

Exceptând conducerea nejudicioasă a tratamentului, eșecul poate fi datorat:

- hipoplaziei uterine marcate, consecință a unei tulburări de receptivitate locală;
- receptivității generale față de estrogeni, posibilitate frecventă în unele disge-nezii ovariene.

Firește, în aceste cazuri, tratamentul hormonal practicat în vederea rezolvării amenoreei, după câteva tentative soldate cu insuccese, devine caduc. El nu se continuă decât dacă se vizează alte obiective – de exemplu, sexualizarea organismului – atunci când este cazul.

Tratamentul unor forme clinice de insuficiență ovariană

Insuficiențele ovariene hipotalamice

Se produc fie prin leziuni morfologice ale hipotalamusului, fie prin dereglări funcționale.

a. Tulburările hipotalamice morfologice produc, prin lipsa gonadoliberinelor, suspendarea funcției ovariene. Aceste leziuni hipotalamice sunt ireversibile și, deși ovarul este intact, el nu poate beneficia de un stimul exogen. În consecință, în aceste cazuri, singura rezolvare a insuficienței ovariene este tratamentul substitutiv.

Ca forme clinice de insuficiență ovariană produse prin leziuni hipotalamice morfologice cităm: tratamentele (chirurgicale sau

accidentale) afectând gonadostatul, tumorile hipotalamice sau de vecinătate, infecțiile (encefalite, meningoencefalite etc.), degenerescențele hipotalamice (hipogonadismul hipogonadotrop, sindromul Morsier, sindromul Laurence-Moon – Biedl-Bardet).

În toate aceste cazuri, insuficiența ovariană este totală, timpurie sau tardivă, în funcție de momentul instalării leziunii hipotalamice.

Fiecare formă clinică asociază tulburările ovariene particularități care o caracterizează. Cele mai multe forme clinice sunt diagnosticate de către medicii de alte specialități și nu ajung la endocrinolog decât pentru tratamentul insuficienței ovariene; în schimb, formele cauzate de degenerescențe hipotalamice sunt îndrumate la endocrinolog, deoarece în majoritatea cazurilor simptomatologia dominantă este endocrină.

Toate aceste forme au în comun:

- absența caracterelor sexuale pubertare: lipsa de dezvoltare a sânilor, mameloane și areole mici și depigmentate, organe genitale externe existente, dar infantile, amenoree primară;
- hormonii ovarieni (estrogeni și progesteron) sub limitele normale;
- hormonii gonadotropi urinari sau dozările radioimunologice de LH-FSH mult sub limita normală;
- stimularea cu gonadolibherine (de exemplu, *Lupron*); eventual cu răspuns pozitiv (creșteri semnificative de gonadotropi și estrogeni).

Formele clinice au unele particularități distincte. Astfel:

Hipogonadismul hipogonadotrop hipotalamic (hipogonadismul solitar) – are ca particularitate doar aspectul eunucoid al morfotipului: talie depășind cu până la 10 cm

media, disproporția segmentelor (trunchi normal și membre alungite), umeri dezvoltăți și bazin larg, *genu valgum*, tegumente glabre.

Sindromul Laurence-Moon-Biedl-Bardet (degenerescenta diencefalo-retiniană) se caracterizează prin: obezitate, hipotrofie statutară, anomalii morfologice (sin- sau polidactilie), degenerescentă retiniană, înapoiere mentală.

Sindromul de Morsier (sindromul Kalman: displazia olfacto-genitală) asociază tulburărilor de sexualizare anosmia totală sau parțială, determinată de agenezia lobilor olfactivi (care poate fi totală sau parțială, uni- sau bilaterală) și, facultativ, alte malformații encefalice (ale circumvoluțiunilor frontale, cornului Ammon etc.), cecitate pentru culori.

b. Tulburările hipotalamice funcționale determină, prin dereglări ale secreției gonadolibrinelor, tulburări în funcția ovariană soldate cu dereglări menstruale, adesea amenoree. Sunt tulburări reversibile, survenite tardiv, după consumarea sexualizării pubertare și care, în consecință, vor afecta mai ales menstruația. Din această categorie fac parte: amenoreea de stres, amenoreea din anorexia nervoasă, unele amenorei medicamentoase.

Amenoreea de stres

Este o amenoree care se produce brusc – uneori precedată de dereglări ale ciclului menstrual – în urma unei emoții puternice, a unei traume afective, a unor stări de tensiune psihică etc.

Anorexia nervoasă

Refuzul alimentar și vărsăturile provocate determină cu timpul condiționări, care în urma denutriției și a anemiei intense, produc dereglări hipotalamice și insuficiență hipofizară pluritropă. În contextul celorlalte tul-

burări hipofizare (corticotropă și tireotropă) apar și tulburări gonadice, manifestate prin dereglări de ciclu menstrual, finalizate în amenoree.

Insuficiențe ovariene iatrogene

Numeroase droguri cu efect anti-DOPA dereglează funcția gonadostatului și a altor centri hipotalamici. În consecință, alături de insuficiența ovariană cu dereglări de ciclu menstrual survin și alte dereglări – de exemplu, în centrul foamei și sațietății, cu pierdere în greutate sau, din contră, îngrășare.

Dintre drogurile incriminate cităm ca fiind de mai mare circulație: neurolepticele (reserpinele, dar mai ales fenotiazinele, sulpirida, metoclopramida) și antiepilepticele.

Grupa insuficiențelor ovariene prin tulburări hipotalamice funcționale cuprinde insuficiențe reversibile; ele se pot remite spontan, odată cu amendarea cauzei care le-a produs.

Pot beneficia însă și de un tratament pe termen scurt cu gonadolibrine, făcut în scopul de a stimula reechilibrarea funcțională a gonadostatului.

Se poate folosi:

- *Lupron* – nonapeptid sintetic analog cu LHRH (*Releasing Hormone Gonadotrop*) – administrarea sa pulsatilă (printr-o pompă subcutanată portabilă) stabilește o secreție de gonadotropi normali care, la rândul ei, normalizează funcția ovarului.

Din rațiuni materiale – procurarea dificilă, costul ridicat –, dar mai ales pentru că produsul devine după scurt timp inefficient, folosirea sa este prohibitivă.

Insuficiențele ovariene primitive

După cum s-a arătat, grupul acestor insuficiențe ovariene cuprinde: disgeneziile ovariene și cele produse prin distrugerea ovarului din alte cauze: tumorale, chirurgicale etc.

Toate insuficiențele ovariene primitive presupun eliminarea ireversibilă a ovarului din economia organismului și, odată cu el, suspendarea procesului de sexualizare. În formele disgenetice compromiterea ovarului este foarte timpurie și sexualizarea pubertară nu are loc; în celelalte forme, dispariția ovarului poate avea loc oricând, între pubertate și climacteriu, deci într-un organism sexualizat.

Hormonologic, trăsătura comună a tuturor formelor de insuficiență ovariană primitivă este absența hormonilor ovarieni și valoarea crescută a gonadotrofinelor.

Terapeutic, toate insuficiențele ovariene primitive sunt subordonate tratamentului substitutiv estrogeno-progesteronic. Succesul acestui tratament este în funcție de recepti-

vitătea organismului; unele forme disgenetice pot fi total sau parțial areceptive.

Insuficiențele ovariene secundare

Insuficiențele ovariene secundare sunt consecința unei tulburări survenite în afara ovarului și a sistemului său funcțional (gonadostat-hipofiză-ovar-uter), tulburare care se poate insinua însă în sistem, dereglându-l.

În aceste cazuri, dereglarea ovariană poate fi frustată și remisă *ad integrum*, dacă și cauza determinantă s-a rezolvat în timp util: prelungindu-se, dereglarea ovariană, din funcțională devine lezională și funcția ovariană poate fi compromisă complet. În acest ultim caz, singura terapie eficientă rămâne tot substituția integrală a ovarului.

SINDROMUL HIPERESTROGENIC

Excesul de estrogeni determină o serie de manifestări clinice care apar în anumite momente ale ciclului ovarian:

- manifestări care precedă menstra și care în ansamblu constituie „sindromul premenstrual“;
- manifestări care apar către jumătatea ciclului „sindromul intermenstrual“.

Sindromul hiperestrogenic este definit de cortegiul simptomatic determinat de excesul de estrogeni în organismul feminin.

Etiopatogenic, hiperestrogenismul poate fi:

- hiperestrogenism „absolut“ sau de „secreție“ – prin creșterea secreției de estrogeni;
- hiperestrogenism „relativ“ – realizat prin ruperea echilibrului dintre estrogeni și progesteron: estrogenii sunt secretați în cantități normale, dar progesteronul este scăzut; se modifică astfel antagonismul fiziologic al celor doi hormoni, iar efectele estrogenilor apar intensificate;
- hiperestrogenismul de „recepție“ se datorează hipersensibilității receptorilor de estrogeni secretați de ovar în cantități normale;
- hiperestrogenismul „de metabolizare“ apare în bolile hepatice, care afectează procesele de glucurono- și sulfoconjugare ale estrogenilor.

Fiziopatologie

Secreția de estrogeni în exces determină o serie de manifestări caracteristice, care predomină la nivelul receptorilor specifici (uter și sân), dar cointereasează organismul în totalitate (fig. 178)*.

Estrogenii în exces, acționând asupra uterului, induc modificări la nivelul endometriului și miometrului. Mucoasa endometriului se hipertrofiază și hiperplaziază și, datorită retenției hidrice, se edemațiază, vasele endometrice proliferază și devin pletorice. Ca urmare, apar modificări ale ritmicității ciclurilor menstruale și ale duratei și fluxului menstrual. Perpetuat în timp, efectul estrogenilor în exces poate transforma mucoasa într-o endometrioză glandulo-chistică cu meno-metroragii puternice.

La nivelul sânelor, estrogenii în exces determină în special proliferarea canalelor, retenție hidrică și congestii sanguine. Consecințele sunt: umflarea sânilor, care devin dure-roși (mastodinie), hipertrofia mamelonului și areolei. Sânul este ferm, format cu precădere din țesut glandular, care se palpează cu ușurință (mastoza).

Excesul de estrogeni induce congestii sanguine localizate sau generalizate. Congestiile ovariene, ale salpingelui sau uterului produc dureri pelvine reflectate în lombe sau

flancuri; vulva, vaginul și colul uterin apar congestionate și hipersecretante. Se descriu pusee hemoroidale sau varicoase la membrele inferioare, gingivoragii, epistaxisuri. Retenția hidrică este responsabilă de schimbarea vocii, de edemele subpalpebrale și perimamelonare și de apariția cefaleei sau crizelor migrenoase.

Toată această simptomatologie se caracterizează prin apariția cu câteva zile înaintea menstruii (uneori cu 7-10 zile) și dispariția în timpul sau după menstră, definind sindromul premenstrual. În hiperestrogeniile intense, fenomene asemănătoare se pot produce către jumătatea ciclului, când sunt însoțite de o scurgere uterină abundentă, uneori sanguinolentă; este sindromul intermenstrual sau „chenzinal“.

Sindromul premenstrual

Sindromul premenstrual este un sindrom polimorf a cărui caracteristică esențială constă în faptul că:

- precedă menstruația cu câteva zile – uneori 7-10 zile;
- dispare aproape brusc, odată cu apariția sau în timpul menstruii.

Sindromul se manifestă printr-o simptomatologie legată îndeosebi de receptorii estrogeni – uter și sâni – și printr-o simptomatologie generală, efect al dezechilibrului neurovegetativ, metabolic etc. produs de hormonii estrogeni în exces.

Intensitatea tulburărilor produce o stare de rău generalizat, un adevărat „molimen catamenial“.

Dereglările menstruale constau în modificări ale ritmului, duratei și cantității menstruației:

- tahimenoree – menstrue dese prin scurtarea timpului dintre menstrue la 20-24 de zile;
- polimenoree – durata menstruii se prelungește la mai mult de 5 zile;
- hipermenoree – cantitatea mare de sânge menstrual, uneori cu cheaguri.

Polimenoreea asociată cu hipermenoreea poate determina:

- *menoragii* – menstrue abundente durând 10-14 zile – precum și *menometroragii* – sângerări uterine intense, în tot cursul ciclului – de la o menstră la alta;
- *dismenoree* – dureri care precedă sau însoțesc menstruația, localizate în micul bazin, iradiind în flancuri sau lombe, suportabile sau paroxistice.

Tulburări mamare

La nivelul mamei se constată mastoză și mastodinie.

Mastoza: sânul este ferm și se palpează cu ușurință acinii și canalele galactofore, sânul dând impresia unui sac încărcat cu pietriș – mastoză difuză.

Alteori se palpează formațiuni glandulo-chistice sau fibro-adenomatoase.

Mastodinia se manifestă sub diferite modalități:

- senzație de plenitudine, de umflare, de tensiune, de încorsetare în ambii sâni;
- dureri la palpare sau spontane, uneori atât de intense, încât lenjeria provoacă jenă.

Areola este mare, pigmentată, cu corpusculi Montgomery reliefați, mamelonul hipertrofiat, hiperpigmentat, erectil, uneori dureros.

Tulburări genitale

La examenul ginecologic se constată:

- vulvă turgescență, hiperpigmentată, uneori cu angiectazii;

- vagin hiperemic;
- uter mărit în volum, deseori fibromatos;
- uneori prurit vulvar, scurgere leucoreică iritantă.

Manifestările cardiovasculare

Au caracter subiectiv: palpitații, senzație de constricție, jenă sau durere precordială.

Obiectiv, se pot constata: tahicardie, extrasistole, puseuri pasagere de hipertensiune arterială.

Manifestări digestive:

- apetit capricios, uneori anorexie, alteori apetit exagerat, grețuri;
- balonări abdominale, modificări ale tranzitului intestinal – constipație spastică, colon iritabil – sunt frecvente;
- diskinezie biliară.

Manifestări respiratorii:

- uneori dispnee, alteori crize pseudoastmatice.

Manifestări urinare:

- poliurie, polakiurie, disurie, nicturie etc.;
- cistite congestive.

Manifestări de tip spasmofilic:

- acroparestezii, acrocianoze, senzație de nod în gât;
- semne de hiperexcitabilitate neuromusculară: semnele Chvostek, Weiss etc. – pozitive.

Manifestări vasculare periferice:

- gingivoragii, epistaxis;
- echimoze;
- puseuri hemoroidale.

Fenomene de retenție hidrică:

- creștere discretă în greutate;
- edeme maleolare, palpebrale etc.;
- îngroșarea sau voalarea vocii.

Tulburări neurocomportamentale:

- uneori se constată stări de excitație cu agitație psihomotorie, neliniște, anxietate, insomnii;
- alteori apar stări depresive cu tendință la izolare, dezinteres, tristețe nejustificată, apatie etc.;
- stările de excitație pot alterna cu stări depresive, instabilitate, emotivitate, capriciozitate;
- tulburări ale somnului – fie insomnii rebele și chinuitoare, fie somnolență;
- stări migrenoase sau cefalee rebelă, chinuitoare, însoțită de greață, fotofobie etc.

Sindromul intermenstrual

Sindromul intermenstrual sau sindromul „chenzinal“, manifestare posibilă a hiperestrogenismului, survine către jumătatea distanței dintre două menstrue; este inconstant, durează câteva ore, cel mult o zi, și este descris de bolnave prin expresia „mi-am simțit ovulația“.

Se manifestă sub forma unei stări de rău în simptomatologia căreia se descifrează elemente atenuate ale „molimenului catamenial“.

Cea mai caracteristică expresie a sindromului intermenstrual este apariția unei sângeri uterine leucoreice, sanguinolente sau net hemoragice, o adevărată menstră, care însă durează foarte puțin.

Semiologia de laborator

– Frotiurile citovaginale recoltate în a 13-a și a 21-a zi arată acidofilie și indicele picnotic crescut.

– Dozarea estrogenilor în a 14-a zi constată valori crescute în hiperestrogenismul absolut și normale în cel relativ, prin insuficiența progesteronică.

– Dozarea CPG în a 21-a zi arată valori normale sau scăzute.

Tratament

Principii terapeutice

Tratamentul are drept scop combaterea efectelor determinate de excesul de estrogeni. Pentru aceasta se folosește un tratament specific, antiestrogenic și un tratament nespecific, simptomatic.

Pentru că simptomatologia hiperestrogenică se manifestă în a doua parte a ciclului – din a 15-a până în a 28-a zi de ciclu menstrual, ca rezultat al cumulului estrogenic și al insuficienței progesteronice –, este logic ca tratamentul să înceapă în a doua parte a ciclului, precedând apariția manifestărilor clinice. Dacă însă tulburările de hiperestrogenie sunt mai precoce și intense, tratamentul se poate începe, de exemplu, din a 5-a zi de la menstră (exclue *pic*-ul estrogenic din a 13-a/a 14-a zi a ciclului).

Tratamentul se repetă lună de lună până la dispariția tulburărilor, când se abandonează, dar se reia la repetarea simptomelor.

Mijloace terapeutice

Tratamentul specific

Antagonistul specific și fiziologic al estrogenilor este progesteronul, iar nefiziologic, testosteronul.

Progesteronul este medicația uzuală, lipsită practic de contraindicații și reacții adverse.

Se găsește sub diferite forme:

Progesteron – hormon natural, 25 mg în fiole de 2 ml; se administrează profund i.m., în injecții de câte 25 mg, din 3 în 3 zile, în doză totală de 50-100 mg, în funcție de data apariției simptomelor.

Medroxiprogesteron – derivat semisintetic de progesteron în tabl. de 10 mg. Se administrează din a 15-a sau a 17-a zi până în a 25-a zi

a ciclului, câte 1-2 tabl. pe zi sau în funcție de momentul apariției și de intensitatea simptomelor, din a 5-a zi.

Din aceeași familie fac parte:

Farlutal tabl. de 5 mg.

Linestrenol – derivat din 19-nortestosteron, cu proprietăți progesteronice moderate, în tabl. de 5 mg. Se administrează din a 15-a până în a 25-a zi a ciclului, câte 2 tabl. pe zi, sau din a 5-a zi.

Ca produse similare, cităm:

Orgametril – tabl. de 5 mg;

Endometril – tabl. de 5 mg. Se administrează ca și *Linestrenolul*.

Bagajul produselor progesteronice este în continuă expansiune, astfel încât se impune utilizarea noilor produse: *Duphaston*, *Utrogestan* etc.

Testosteronul – este medicația cu mare eficiență în combaterea tulburărilor induse de hiperestrogenism, dar care – fiind un hormon puternic virilizant – nu poate fi prescris nici în doză mare (cel mult 150 mg pe lună) și nici timp îndelungat. Se poate administra sub următoarele forme:

Testosteron în fiole de 25 mg propionat de testosteron, administrat profund i.m., din 4 în 4 zile, în total, după necesități, 2-6 fiole.

Metiltestosteron – tabl. de 1 mg. Se administrează per lingual, o tabl. pe zi, timp de 10-20 de zile, după necesități.

• Tratamentul mastopatiei hiperestrogenice. Înscrisă ca o tulburare cvasipatognomonică în cortegiul simptomatic, mastopatia beneficiază, pe lângă tratamentul general, de un tratament propriu, local.

Din a 5-a până în a 25-a zi a ciclului, zilnic, se aplică în onchii locale unguente cu progestative (pentru amănunte, vezi *Mastopatia hiperestrogenică*).

Tratamentul nespecific

Este un tratament adjuvant tratamentului antiestrogenic, care vizează unele dintre simptomele hiperestrogenismului.

Se indică a fi administrat pe perioada care precedă apariția tulburărilor și până la declanșarea menstrei și reluat mai multe luni la rând, atâta timp cât se face și tratamentul antiestrogenic.

Administrarea diureticelor – de exemplu *Furosemid* – la interval de 3-4 zile, în scopul de a combate retenția hidrică implicată în: cefalee, edeme, creștere ponderală etc.;

Administrarea de calciu – *Clorocalcin*, *Calciu bromat etc.* – pentru a corecta hipocalcemia hiperestrogenică implicată în paresteziile și tulburările de hiperexcitabilitate neuromusculară prezente.

Administrarea de magneziu (*Trimag*, *Panangin*, *Magnespasmyl etc.*), în special pentru efectul său de a combate durerea uterină determinată de spasmul miometrial produs, în lipsa magneziului, de creșterea prostaglandinei F.

Terapia pre- și intramenstruală cu *Aspirină*, *Fenilbutazonă*, *Indocid etc.* combate dismenoreea prin inhibiția prostaglandin-sintetazei.

Asocierea terapiei antiestrogenice cu tranșilizante ușoare de tip *Hidroxizin*, *Oxazepam*, *Rudotel etc.* este benefică, deoarece combate anxietatea, schimbările bruște de dispoziție, neliniștea.

Mastopatia hiperestrogenică

Clinic, mastopatia hiperestrogenică are numeroase și variate manifestări, a căror intensitate poate fi extrem de diferită.

Subiectiv: senzația de plenitudine, de tensiune, de încorsetare a sânelor, de jenă la presiunea lenjeriei sau de durere apărută la palpare sau spontan, localizată sau iradiată.

Palpatoriu: sâni de consistență crescută, în care se pot depista, la suprafață sau în profunzime, formațiuni de dimensiuni reduse, rotunde sau ovalare, elastice sau renitente, unice sau multiple, situație când pot fi răspândite difuz sau în conglomerate, formând placarde.

De obicei aceste formațiuni sunt dureroase, fără aderență la planurile profunde sau tegumente, nu deformează suprafața sânelor și sunt frecvent bilaterale.

Atât fenomenele subiective, cât și cele obiective se schimbă în funcție de fazele ciclului ovarian: inexistente sau minime postmenstrual, se intensifică progresiv, mai ales în a doua parte a ciclului, culminează premenstrual, pentru a dispărea sau a se reduce îndată ce se produce menstruația. Existența acestei ciclicități a mastopatiei tranșează diagnosticul și pune semnătura ei hiperestrogenică. Mastopatia se poate manifesta solitar sau în contextul altor tulburări hiperestrogenice: modificări de ritm menstrual (îndesit în cazul hiperestrogeniilor absolute, rărit în cele prin insuficiență progesteronică), de durată a menstrei, dureri lombare, dereglări vegetative (cardiace, digestive etc.), tulburări neuropsihice etc.

Fiziopatologie

Mastopatia descrisă este consecința unui exces estrogenic, care, la nivelul mamei, determină o displazie caracterizată prin: proliferarea canaliculelor, congestie vasculară și retenție hidrică.

Etiopatogenie

Excesul estrogenic de la nivelul mamei poate fi determinat de cauze locale sau generale.

a. Cauze locale – hiperestrogenia *in situ* se poate produce prin:

– creșterea conversiei tisulare a precursorilor estrogenici în estrogeni activi;

- scăderea metabolismului de inactivare a estradiolului;
- efracția barierei hemato-mamare cu pătrunderea în glandă a unor cantități supranormative de estrogeni (mecanism probabil);
- creșterea conversiei locale a androgenilor în estradiol prin aromatizare, în special la subiecții cu adipomastie marcată, sau obezitate.

b. Cauze generale – hiperestrogenia poate fi o consecință a ruperii echilibrului estrogeno-progesteronic prin:

- creșterea secreției de estrogeni – *hiperestrogenie absolută*;
- scăderea secreției de progesteron – *hiperestrogenie relativă* sau hipoprogesteronică.

Hiperestrogenia absolută sau relativă este determinată cel mai frecvent de un dezechilibru hipotalamo-hipofizar, cu repercusiuni asupra morfofuncției ovarului, la nivelul căruia se pot forma:

- chisturi foliculare și deci secreție în exces de estrogeni, eventualitate mai rară;
- defecte de structuralizare a corpului galben și deci insuficiență progesteronică – eventualitate mai frecventă.

Elementul fundamental al mastopatiei hiperestrogenice este deci ruperea, la nivelul sânului, a echilibrului estrogen-progesteronic în favoarea estrogenilor. Existența unei echivalențe cantitative între estrogeni și progesteron este necesară pentru ca progesteronul să poată domoli și menține în limite fiziologice efectele estrogenilor. La nivelul sânului, progesteronul blochează receptorii pentru estradiol, activează degradarea estradiolului în estronă, inhibă proliferarea celulelor indusă de estradiol, scade permeabilitatea vasculară

contracarând efectul congestiv al estradiolului, se opune efectului de retenție hidro-sodică.

Progesteronul este antagonistul fiziologic al estrogenilor, iar prima și cea mai importantă concluzie terapeutică este folosirea lui. Efecte asemănătoare au și androgenii „tari“, respectiv testosteronul.

Deși antagonizarea efectelor estrogenice constituie metoda terapeutică de uzanță, ea nu este și nu trebuie să fie unică. În măsura necesităților, se abordează și alte mecanisme ale hiperestrogeniei: producerea excesivă a estrogenilor de către ovar sau armonizarea funcțiilor ovariene dereglate printr-o tulburare hipotalamică.

Principii terapeutice

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical al hiperestrogenismului din mastopatii este rezervat acelor cazuri în care excesul de estrogeni se dovedește a fi determinat de chist sau chisturi foliculice ale ovarului. Descoperite prin examenul ginecologic, verificate ecografic și prin dozări hormonale, ele impun tratamentul chirurgical adecvat: chistectomia sau, și mai bine, decorticarea parțială a ovarului.

Tratamentul medicamentos

Obiectivele tratamentului medicamentos sunt:

- a.** antagonizarea efectelor estrogenice;
- b.** scăderea sintezei excesive de estrogeni.

Materialul de care dispunem:

- a).** Pentru antagonizarea efectelor estrogenice:
 - antiestrogenice naturale: progesteron, testosteron;
 - antiestrogenice de sinteză: tamoxifen, *Danazol*, progestative de sinteză;

- b). Pentru scăderea sintezei de estrogeni:
– medicamente cu acțiune asupra axului hipotalamo-hipofizo-ovarian, ca *Danazolul* sau progestativele de sinteză.

Progesteronul este *hormonul natural* al corpului galben și *antagonistul fiziologic* al estrogenilor. Din aceste motive, medicația antiestrogenică este cea mai folosită. Este activ numai pe cale parenterală. Se comercializează sub formă de:

Progesteron, fiole de 2 ml conținând 25 mg soluție uleioasă de progesteron. Se administrează profund i.m. Doza și ritmul administrării depind de intensitatea manifestărilor clinice. Orientativ dăm următoarele scheme:

- în mastopatiile care survin premenstrual este suficientă administrarea în ultima săptămână a ciclului, de exemplu în a 21-a și a 25-a zi de la data venirii menstriei;
- dacă suferința mamară începe din a doua jumătate a ciclului, administrarea se va face din a 15-a zi de la menstră, tot la interval de 3-4 zile, în total 3-4 fiole (a 15-a, a 19-a și a 23-a zi).
- în manifestările rebele apărute imediat după menstră, administrarea progesteronului se începe din a 5-a zi de la menstră și se continuă în același ritm: o administrare la 4 zile, în total 5-6 administrări.

Progestative de sinteză – sunt derivați din nucleu pregnanic (21 de atomi de C), androstanic (19 atomi de C) sau estronic (18 atomi de C), derivați cu puternice acțiuni antiestrogenice, cu efecte antigonadotrope moderate și cu slabe efecte androgenice. Din categoria acestor preparate cităm:

Progesterona retard – hidroxiprogesteron caproat 125 mg/ml, cu injectare i.m. profundă. Are efect prelungit pe o durată de cca

10 zile. În funcție de intensitatea mastopatiei, se administrează 1-3 fiole pe ciclu (1 fiolă pe săptămână din a 5-a zi de la menstră).

Medroxiprogesteron – derivat semisintetic de progesteron, cu acțiune progesterică, antiestrogenică moderată și antigonadotropă – tabl. de 10 mg medroxiprogesteron acetat.

În funcție de intensitatea mastopatiei, se administrează fie numai în a doua jumătate a ciclului (din a 15-a până în a 25-a zi), fie din a 5-a până în a 25-a zi, câte 1-2 tabl. pe zi.

Din aceeași familie mai cităm:

Farlutal – în tabl. de 100-200-250 și 500 mg și în suspensie, în fiole de 500 și 1 000 mg.

Alilestrenol – derivat de 19-nortestosteron în tabl. de 5 mg, cu efect atenuat și deci puțin folosit.

Asemănător: *Gestanom* tabl. de 5 mg și *Turinal*, de asemenea în tabl. de 5 mg.

Linestrenol, tot un derivat de 19-nortestosteron cu efecte progesteronice, antiestrogenice și antigonadotrope, în tabl. de 5 mg. Se administrează ca și medroxiprogesteronul.

Din aceeași categorie mai fac parte: *Orgametril* și *Endometril*.

Primolut-nor – baretisteron în tabl. de 5 și 10 mg. Are efecte antiestrogenice și mai ales antigonadotrope. Se administrează în a doua parte a ciclului (între a 15-a și a 25-a zi).

Norcolut este un preparat asemănător.

Alte produse cu efect în mastopatiile hiperestrogene:

Testosteron – este un puternic antagonist estrogenic, dar nefiziologic și cu puternice efecte virilizante, ceea ce îi limitează folosirea în timp. Este indicat în cazurile rebele. Efectele sunt relativ rapide, ceea ce permite continuarea tratamentului în ciclurile următoare cu un alt produs, de exemplu progesteronul.

Ritmul administrării și dozele sunt în funcție de intensitatea clinică a mastopatiei:

câteva zile înaintea menstriei, în a doua jumătate a ciclului sau chiar acoperind ciclul din a 5-a până în a 25-a zi. Este bine ca și în cazurile cele mai rebele să nu se depășească 150 mg pe lună.

Ca produse de testosteron se pot folosi: *Testosteron* – soluție uleioasă de propionat de testosteron 25mg/1 ml sau *Metiltestosteron* – tabl. de 0,010 g în administrări orale sau sublinguale, 1-2 comprimate pe zi.

Androlal – este un produs asemănător metiltestosteronului.

Danazol – este un androgen sintetic care presupune o serie de acțiuni: blochează receptorii celulari pentru sexoizi, inhibă secreția gonadotropă și a unor enzime gonadice necesare biosintezei sexoide.

Este comercializat sub formă de:

Danol – în tabl. de 100 și 200 mg și sub formă de *Winobanin* în tabl. de 100 și 200 mg. Doza zilnică variază între 200 și 800 mg, iar tratamentul se prelungește până la amendarea tulburărilor (3-6 luni).

Clomifen – compus cu efect antiestrogenic puternic prin cuplare cu receptori specifici, dar și efect gonadotrop, probabil și prin stimularea hipotalamo-hipofizară. Din acest motiv, în mastopatia hiperestrogenică este indicată administrarea în a doua jumătate a ciclului, 50 mg pe zi, timp de 5-10 zile.

Ca produse comerciale cităm:

Clostilbegyt – tabl. de 50 mg; *Dyneric* – tabl. de 50 mg.

Tamoxifen – compus antiestrogenic prin blocarea receptorilor estrogenici. Este comercializat sub formă de: *Tamoneprin* – tabl. de 10 mg; *Nolvadex* (abl. de 10, 20, 30 și 40 mg; *Kessar* (Farmitalia) tabl. de 10 și 20 mg.

Bromocriptina – inhibitor al secreției de prolactină, normalizează secreția de LH, restabilește echilibrul estrogen-progesteronic.

Parlodel – tabl. a 2,5 mg bromocriptină. Se administrează în a doua jumătate a ciclului. Se începe în a 15-a zi a ciclului, cu 1/2 tabl., se crește zilnic cu 1/2 tabl. până la 2 tabl./zi, doză cu care se continuă până în a 27-a zi a ciclului. La apariția menstriei, se întrerupe tratamentul. Se reia după aceeași schemă în ciclurile următoare.

Uipron – agonist de LRH în administrare continuă, tratament continuu timp de 6 luni sau până la dispariția tulburării.

Tratamentul local

În mastopatia hiperestrogenică, terapia locală are indicație majoră. Tegumentele au o bună capacitate de absorbție a hormonilor. Se conferă astfel o creștere locală a concentrațiilor, fără afectarea întregului organism și exercitarea unor acțiuni directe – *in situ*.

Sunt comercializate următoarele specialități:

Progestogel, care conține 10 mg progesteron pentru 1 g de gel.

Mastopofen, unguent care combină 15 mg progesteron și 50 mg fenilbutazonă la 1 g unguent. Fenilbutazona este asociată în scop analgezic, antiinflamator și antiedematos.

Propunem următoarele formulări ajustabile de la caz la caz:

Rp. Progesteron – 0,4 g (26 de fiole a 25 mg);
Fenilbutazonă – 2 g (10 tabl.);
Lasonil – 40 g (1 tub).

Efectelor progesteronului și fenilbutazonei din Mastopofen li se asociază efectele hialuronidazei și ale heparinei conținute în Lasonil; creșterea permeabilității, retragerea edemelor.

Pentru cazurile mai rebele propunem:

Rp. Testosteron – 0,4 g (16 fiole a 25 mg);
Fenilbutazonă – 2 g (10 tabl.);
Lasonil – 40 g (1 tub).

sau

Rp. Progesteron – 0,2 g (8 fiole a 25 mg);
Testosteron – 0,2 g (8 fiole a 25 mg);
Fenilbutazonă – 2 g (10 tabl.);
Lasonil – 40 g (1 tub).

Indiferent despre care dintre aceste preparate este vorba, ele se prescriu între a 10-a și a 25-a zi de la data venirii menstrei, în oncțiuni zilnice. Unguentul se întinde ușor pe sân fără a masa și fără a insista să intre în tegument.

Reguli de tratament

Tratamentul mastopatiilor hiperestrogenice presupune asocierea unui antiestrogen de tip progesteron sau medroxiprogesteron cu oncțiuni cu progesteron.

Oncțiunile se prescriu zilnic între a 5-a și a 25-a zi a ciclului (de la data venirii menstrei).

Administrarea progesteronului sau a medroxiprogesteronului se face în funcție de momentul apariției mastopatiei în economia ciclului menstrual.

Ameliorările survin uneori după prima lună de tratament, dar tratamentul trebuie continuat până la dispariția tulburărilor și chiar câteva luni după aceea.

Ritmul și doza administrărilor depind de intensitatea și de durata mastopatiei; ele se scad progresiv, pe măsura ameliorării clinice.

Medicația se menține sau se schimbă în funcție de rezultatele dobândite: în mastopatiile rezistente la medicația uzuală, progesteronului i se poate substitui testosteronul, dar numai pentru o perioadă scurtă. Odată cu ameliorarea, se revine și se continuă cu progesteron.

La medicația cu *Danazol*, *Clomifen*, *Tamoxifen* etc. nu se recurge decât în cazurile rebele la celelalte tratamente. Se asociază cu progestative și oncțiuni.

Tratamentul igienic

În mastopatiile hiperestrogenice este interzisă expunerea la soare – plajă, strand etc.,

cunoscut fiind efectul stimulator asupra axului hipotalamo-hipofizo-ovarian.

Sunt, de asemenea, interzise băile cu nămoluri bogate în estrogeni.

Hemoragiile uterine funcționale

Generalități

Hemoragiile uterine funcționale se pot manifesta sub una dintre următoarele forme:

- *menoragie*: menstră prelungită și abundentă;
- *metroragie*: sângerare uterină survenită în afara menstrei, deci între menstrre;
- *menometroragie*: sângerare uterină neîntreruptă, menoragia fiind continuată cu metroragia.

Etiopatogenie

Hemoragiile uterine funcționale sunt consecința unei dereglări estrogeno-progesteronice, implicând deci hormonii care produc în mod normal menstruația. În consecință, ele sunt o formă de anomalie menstruală.

Menstra normală presupune eliminarea unui endometru care a atins un anumit nivel de prelucrare estrogeno-progesteronică. Prelucrarea are loc într-un răstimp de circa 28 de zile. Este durata unui „ciclu“ care începe din prima zi a unei menstrre și se termină în prima zi a menstrrei viitoare.

De-a lungul acestui ciclu au loc următoarele evenimente principale privind secreția hormonilor ovarieni:

- Estrogenii: cresc progresiv în sânge din a 5-a zi a ciclului, ating valoarea maximă către a 14-a zi, scad ușor odată cu ovulația, pentru a crește din nou formând un al doilea vârf, inferior precedentului, către a 21-a zi, se mențin crescuți până către a 25-a zi, apoi scad brusc, anulându-se către a 28-a zi.

Paralel cu creșterea estrogenilor, și ca o consecință a lor, proliferază mucoasa uterină,

glandele și vascularizația sa. Nivelul maxim de proliferare fiziologică este atins odată cu valorile maxime de estrogeni, deci către a 14-a zi și se menține până către a 25-a zi. Din acest moment estrogenii scad, dar prezența lor nu mai este capabilă să mențină mucoasa decât câteva zile. Din a 23-a – a 25-a zi, endometrul începe să degenereze, se sfacelează, vasele se rup și către a 28-a zi, odată cu hemoragia, începe eliminarea sa. Eliminarea întregii mucoase uterine, până la stratul bazal, durează 3-4 zile: este menstruația.

Rezumând, estrogenii proliferază endometrul, carența estrogenică distruge și elimină eșafodajul. Fiziologic, procesul are loc într-un timp limită în care se ating valori estrogenice și proliferative limită.

- Progesteronul se secretă numai în a doua parte a ciclului, după ovulație. Crește vertiginos, atinge valoarea maximă către a 21-a zi, apoi scade la fel de vertiginos, anulându-se, ca și estrogenii, către a 28-a zi.

Progesteronul nu operează decât pe un endometru prelucrat în prealabil de estrogeni. Efectul lui exclusiv este de a pune în postură secretorie glandele endometriale.

Prăbușirea premenstruală a progesteronului are un efect similar cu prăbușirea estrogenilor, ruperea și eliminarea hemoragică a mucoasei, menstruația.

Așadar, menstra normală este consecința unei duble prăbușiri, a unei duble carențe estrogeno-progesteronice.

Oprirea hemoragiei menstruale se operează de îndată ce, sub efectul estrogenilor, se regenerează o nouă mucoasă.

Datele expuse, de altfel foarte sumar, pot explica totuși mecanismele hemoragiilor uterine funcționale.

- *Hiperestrogenia*

Creșterea estrogenilor peste limita fiziologică și prelungirea timpului lor de acțiune au

drept efect o proliferare endometrială anormală. Morfopatologic, aceasta se poate prezenta ca: simplă hiperplazie endometrială sau hiperplazie glandulo-chistică, atunci când glandele endometriale hiperplaziate devin chistice.

Indiferent de forma morfopatologică, această proliferare endometrială anormală persistă un timp – mai prelungit decât cel normal –, dar sfârșesc prin a degenera, rupându-se și producând hemoragie. Se elimină însă numai straturile superficiale ale mucoasei – eliminare incompletă, care nu penetrează până la stratul bazal. Mucoasa deci nu se mai poate regenera și hemoragia se continuă atâta timp cât persistă cauza care a determinat hiperestrogenia, adică foliculul implicat. Când cauza dispăre, estrogenii se prăbușesc și carența lor induce o menstră asemănătoare celei fiziologice, urmată de posibilitatea regenerării unei noi mucoase care oprește hemoragia. Fenomenele sunt aleatorii: nu se poate preciza nici când se va produce, nici cât timp va dura hemoragia.

Acest tip de hiperestrogenie este determinat de un defect de formare a foliculului (rezultat al unui dezechilibru hipotalamo-hipofizar), care persistă ca atare sau degenerat chistic dincolo de limitele fiziologice. Ruperea sa și formarea corpului galben sunt întârziate. Sângerarea se va produce atunci când foliculul se va rupe și când se va produce și carența estrogenică sau estroprogesteronică (atunci când corpul galben își va încheia evoluția).

Acest tip de hemoragie este caracteristic începutului activității ovariene (pubertatea) și sfârșitului ei (premenopauza).

- *Insuficiența progesteronică*

Deficiența de formare a corpului galben (consecință tot a unui dezechilibru hipotalamo-hipofizar) induce insuficiența progester-

ronică și prelungirea efectului estrogenic prin persistența foliculului. Se produc efecte asemănătoare hiperestrogeniei fără ca estrogenii să fie modificați cantitativ (hiperestrogenia relativă).

Principii terapeutice

Datele cu privire la hemoragiile uterine funcționale stabilesc și principiile tratamentului lor.

Scopul principal este oprirea hemoragiei (tratamentul curativ), apoi prevenirea repetării ei (tratamentul preventiv).

Oprirea hemoragiei necesită:

- eliminarea totală a endometrului incompetent;
- crearea condițiilor de regenerare a unui endometru normal.

În acest scop se propun: estrogenii, progesteronii și testosteronul.

• Estrogenii

Prin administrarea lor exogenă se supralicitează încărcarea estrogenică, după care administrarea se suspendă brusc. Sunt doi timpi terapeutici importanți: administrarea unei doze mari într-un interval scurt, apoi privarea bruscă a organismului.

a. Prin încărcarea estrogenică excesivă se urmărește:

- blocarea eliberării de gonadotrofine (*feedback* negativ), consecutiv căreia se scotează scoaterea din funcțiune a foliculului implicat, sistându-se astfel producerea endogenă de estrogeni;
- intensificarea efectelor estrogenice de la nivelul endometrului incompetent.

b. Prin oprirea bruscă a administrării de estrogeni se urmărește:

- distrugerea și eliminarea brutală și totală a endometrului, până la stratul bazal, ca într-o menstră normală;

- deblocarea și deabacul gonadotropilor hipofizari, cu formarea unui nou folicul și reluarea secreției de estrogeni, prin care se regenerează o mucoasă nouă, care oprește hemoragia.

Tratamentul modelează întrucâtva fenomenele care au loc într-o menstră normală.

• Progesteronii

În cazul hemoragiei uterine funcționale, survenită pe fondul unei insuficiențe progesteronice, administrarea progesteronului este firească: se aduce la valoarea normală unul dintre factorii implicați în producerea unei menstră normale.

Administrarea progesteronului în timpul unei hemoragii uterine funcționale are, după cel mult 48 de ore, un efect hemostatic asupra endometrului. Dacă tratamentul se continuă câteva zile, la oprirea lui se produce o menstră – menstră de privație progesteronică –, un veritabil chiuretaj regenerator al mucoasei uterine.

Mecanismul hemostatic al progesteronului este discutabil: se presupune că s-ar exercita prin intermediul vaselor endometriale.

De asemenea, poate fi incriminat antagonismul estrogen-progesteronic, competiția la nivelul receptorului, progesteronul determinând carență estrogenică prin anularea efectului.

• Testosteronul

Ca și progesteronul, testosteronul antagonează puternic efectele estrogenice, probabil prin același mecanism competitiv.

În plus, el exercită un blocaj gonadotrofic hipofizar accentuat, consecutiv căruia este scos din funcțiune foliculul implicat.

Preventiv, evitarea hemoragiilor se poate face fie prin combaterea hiperestrogeniei, fie prin suspendarea pentru o perioadă de timp a funcției ovariene. În acest ultim caz, la suspendarea tratamentului se produce, prin *rebound*

(fenomen de descărcare), deblocarea hipofizei gonadotrope, consecutiv căreia este posibil ca ovarul să-și reia funcția normală.

Tratamentul curativ se face în timpul hemoragiei. Dacă nu dă rezultate, nu se insistă și se recurge la îndepărtarea endometriului prin chiuretaj.

Tratamentul curativ

Metode și mijloace

A. Tratamentul estrogenic – se folosesc estrogeni naturali (*Estradiol*) sau semisintetici (*Sintofolin*).

Administrarea estrogenilor se face în timpul hemoragiei și este de scurtă durată.

Dacă hemoragia se oprește în timpul tratamentului, aceasta se suspendă fie atunci, fie în următoarele 24-48 de ore după administrarea dozei propuse.

De exemplu:

Estradiol: fiole a 25 000 U.I. conținând 2,5 mg estradiol. Se administrează o doză totală de 7,5-10 mg, câte 2,5 mg zilnic sau la 2 zile;

Sintofolin: fiole a 5 mg. Se administrează zilnic 10-15 mg, în total 2-3 zile;

Presomen sau Premarin (Germania): estrogeni naturali conjugați, fiole a 20 mg administrare i.v. sau i.m., una sau două zile.

B. Tratamentul progesteronic. Se folosește tratamentul natural:

Progesteronul: fiole a 25 mg se administrează o doză totală de 75-100 mg, repartizată în prize zilnice de 25 mg.

C. Tratamentul estrogen-progesteronic – se administrează simultan estrogeni și progesteron.

Tratamentul se poate face și pe cale orală, folosindu-se ca estrogeni *Etinilestradiol* sau *Sintofolin* tablete, iar ca progesteronic *Medroxiprogesteron*, *Orgametril* sau *Endometril* tablete.

De exemplu, se administrează în timpul hemoragiei, zilnic, timp de 10 zile, *Etinilestradiol* 0,05 (1 tabl.) și *Medroxiprogesteron* (2 tabl.). Metroragia se oprește după 2-3 zile de tratament; după oprirea tratamentului, se produce o menstră care durează 3-4 zile.

D. Tratamentul cu testosteron – în timpul hemoragiei, se administrează:

Testosteron: fiole a 25 mg, injecții i.v., în doză totală de 75-100 mg, administrate zilnic sau la 2 zile.

Se mai pot folosi, în aceleași doze: *Perandren*, *Testosviron*, *Androfort*.

E. Tratamentul adjuvant – tratamentul hormonal i se pot asocia, pentru a crește forța și frecvența contracțiilor uterine, preparate cu efect uterin hemostatic:

a. Preparate de ocitocină, de tipul:

Oxitocina S: ocitocină, sintetică în fiole conținând 1 U.I. și 5 U.I./ml. Se administrează i.v. 0,5-2 U.I.;

Syntocinon: comprimate orale a 100 U.I. ocitocină sintetică. Se administrează 1-5 comprimate/zi (1 compr. la 2 ore). Se lasă să se dezagrege comprimatul în vestibulul bucal (nu se sugă, nu se înghite).

b. Preparate uterotonice pe bază de alcaloizi de secară cornută:

Ergomet în injecții i.v. sau *per os*, 1-2 fiole/zi;

Methergine în injecții i.m. 1 fiolă/zi sau 10-15 picături de 3 ori/zi sau 1-3 tabl./zi. Tratamentul se efectuează timp de 3-4 zile.

Alte preparate cu efect hemostatic:

Venostat – enzime care activează transformarea fibrinogenului în fibrină. Se administrează 1-2 fiole a 1 ml/zi;

Vitamina K3: 1-3 fiole/zi, i.m. sau s.c.;

Clorocalcin: 3 lingurițe pe zi – sau alte produse de calciu.

Tratamentul preventiv

Prevenirea recidivelor hemoragiei uterine funcționale se face diferit, în funcție de forma clinică a hemoragiei.

A. În hiperestrogeniile relative – prin insuficiență progesterică – este suficientă administrarea progesteronului în a doua jumătate a ciclului, timp de mai multe luni.

Progesteron: în doze de 50-100 mg, în fiole a 25 mg, una la 3 zile i.m.;

Medroxiprogesteron: 1-2 tabl./zi, din a 15-a zi până în a 25-a zi a ciclului;

Linestrenol (Endometril sau Orgametril): 1-2 tabl./zi, timp de 10 zile, din a 15-a zi de la venirea menstriei.

B. În hiperestrogeniile absolute, unde există un dezechilibru hipotalamo-hipofizo-ovarian, este indicat un tratament de suspensie ovariană. După circa 6 luni, suspendarea acestui tratament poate restabili o funcționalitate normală a axului ovarian.

Se administrează:

Etinilestradiol: tabl. de 0,02 mg, 1 tabl./zi, timp de 15 zile, din a 5-a zi de la data venirii menstriei;

Medroxiprogesteron (sau similar): 1 tabl./zi, timp de 10 zile, din a 15-a zi de la data venirii menstriei;

Combinatii standardizate estro-progesteronice.

C. În hiperestrogeniile absolute tumorale, singurul tratament eficient este cel chirurgical, cu ablația parțială sau totală a ovarului.

D. Se mai poate dobândi suspendarea funcției ovariene blocând secreția de gonadotropi.

Pentru aceasta se pot folosi:

Lupron – agonist sintetic al LRH în administrare continuă;

Danol – *Danazol* – în doză zilnică de 100-400 mg (în medie 200 mg/zi).

Tulburările menstruale de pubertate

Generalități

În majoritatea cazurilor, la pubere, după prima menstră sau după câteva menstrre repetate normal, apar anomalii ale ritmicității ciclurilor, duratei menstrelor și cantității lor. La aceasta se adaugă o serie de alte tulburări legate de ciclu – menstrrele sunt precedate de numeroase și variate tulburări, dintre care cele mai importante sunt: durerile pelviene și manifestările din partea sânelui, respectiv congestii, turgescență, dureri.

Ritmicitatea ciclurilor este complet dereglată: rar, cicluri normale de 4 săptămâni, alternând cu cicluri scurte de 2-3 săptămâni sau cu cicluri lungi de 5-6 săptămâni, dar putând depăși 1 până la 3 luni.

Durata menstrelor este variabilă: rar, durată normală de 3-4 zile, uneori 1 sau 2 zile, dar frecvent menstrre prelungite.

Cantitativ, menstrrele sunt de asemenea modificate: uneori sărace, reduse la câteva picături, alteori abundente sau chiar hemoragice.

Aceste tulburări menstruale, de ritm, durată și cantitate, se pot combina: cicluri lungi cu menstrre de durată scurtă și cantitativ sărace; cicluri normale, menstrre prelungite, dar reduse la câteva picături etc. Uneori dereglările devin importante: cicluri scurte, cu menstrre prelungite, hemoragice, adevărate meno-metroragii, redutabile prin anemiile pe care le produc.

Cauza dereglărilor menstruale de pubertate rezidă în lipsa de armonizare a sistemului hipotalamo-hipofizo-ovarian. La nivelul hipotalamusului, ritmul secreției de gonadoliberrine nu este încă perfectat și nici receptivitatea ovarului, încă incomplet maturizat. Se formează foliculi persistenți, incapabili de dehiscență, cu producere exagerată de estrogeni. La nivelul uterului, au loc proliferări

endometriale anormale, uneori chiar hiperplazii glandulo-chistice. Adesea se produc menstre de privație estrogenică (prin spargerea intempestivă a chisturilor), abundente sau chiar hemoragice, din cauza endometrului și a uterului, încă nede dezvoltate și cu slabe posibilități contractile.

În majoritatea cazurilor, aceste dereglări nu îmbracă aspecte clinice majore și dispar spontan, odată cu consumarea pubertății. Alteori, ele sunt violente și impun intervenția terapeutică.

Principii terapeutice

Sub aspect terapeutic, trebuie rezolvate două probleme principale: stabilirea ritmității normale a gonadostatului hipotalamic și rezolvarea hemoragiilor.

Pentru stabilirea ritmității gonadostatului, se încearcă fie stimularea lui, fie blocarea secreției, dar nu și a secreției de gonadotropi, în vederea declanșării, după un timp, a unei descărcări bruște.

Hemoragiile sunt o consecință a modificărilor uterine determinate de hiperestrogenie și a hipotoniei uterine. Tratamentul de restabilire a funcției ovariene normale este în același timp și tratamentul preventiv al acestei hemoragii. Curativ însă, ele se abordează prin tratament antiestrogenic și tonifiere uterină.

Tratamentul dereglărilor menstruale

Clomifenul este un medicament cu efect stimulator asupra hipotalamusului gonadotrop, acționând probabil direct/sau printr-o scădere a efectului inhibant exercitat de estrogeni; prin descărcarea gonadotropilor se favorizează ovulația.

Medicația are dezavantajul de a antrena o eventuală hiperplazie ovariană polichistică și, în consecință, se impune o permanentă supraveghere ginecologică.

Ca preparate comerciale se pot folosi:

Clostilbegyt (Ungaria) – tabl. a 50 mg citrat de clomifen. Se administrează zilnic o tabl. timp de 5 zile, începând din a 5-a zi a ciclului. În caz de amenoree, prima zi se va alege arbitrar. Dacă răspunsul este satisfăcător, survine menstra după 25–30 de zile de la începerea tratamentului; în ciclurile următoare se va folosi aceeași schemă de administrare. Dacă menstra nu se produce în al 2-lea și nici în al 3-lea ciclu, se administrează 100 mg (2 tabl.) pe zi. Dacă și aceste tentative rămân fără efect, se abandonează.

Dyneric – citrat de clomifen 50 mg/tab. Aceeași schemă de administrare ca și pentru *Clostilbegyt*.

Pergonal – citrat de clomifen 50 mg/ tabl. Aceeași schemă de administrare ca și pentru *Clostilbegyt*.

Alt procedeu este:

Tratamentul secvențial este tratamentul prin care se încearcă – și adesea se reușește – ca prin cicluri ovariene create artificial (prin hormoni ovarieni exogeni) să se stabilească relații de *feedback* ovaro-hipotalamice normale. După un timp, această manevră condiționează funcția ritmică normală a gonadostatului. Pe perioada tratamentului secvențial ovarul este blocat, dar menstrele se continuă ca rezultat al impregnației cu hormoni exogeni.

Material și metodă

Tratamentul presupune administrarea hormonilor ovarieni (estrogeni și progesteron) după secvența în care sunt eliberați în mod normal în organism: în prima parte a ciclului estrogeni, în a doua parte, estrogeni și progesteron. Tratamentul se începe prin administrare de estrogeni, din a 5-a zi a ciclului (în lipsa acestuia, într-o zi aleasă arbitrar) până în a 15-a sau a 20-a zi; în intervalul dintre a

15-a și a 25-a zi, se asociază progestative. Se așteaptă apoi venirea menstriei, care se poate produce în următoarele zile de la ultima administrare de progesteron. După 5 zile de la menstră, chiar dacă nu s-a terminat, se reia tratamentul după aceeași secvență. Dacă menstra nu a venit, se reia tratamentul după 10 zile de la ultima administrare de progesteron. Tratamentul se continuă în acest fel timp de 6 luni, când se suspendă. Dacă în următoarele 3-4 luni menstrele se succedă regulat și sunt normale, se renunță la tratament. În caz contrar, se reia tratamentul pentru o serie de alte câteva luni.

Pentru tratamentul secvențial, se pot folosi următoarele preparate:

- Ca estrogeni:

Etinilestradiol – tabl. a 0,02 sau 0,05 mg, în total 0,3-0,5 mg;

Sintofolin – fiole a 5 mg, i.m., în total 50-75 mg/ciclu.

- Ca progesteronice:

Medroxiprogesteron – tabl. a 10 mg, în total 100 mg/ciclu;

Progesteron – fiole a 25 mg, în total 75 ml/ciclu;

Linestrenol, *Endometril*, *Orgametril* – comprimate a 5 mg.

Pentru restabilirea funcției normale a gonadostatului, recent s-a introdus terapia *releasing – hormones* – Gn RH sau agoniștii lor.

Administrarea lor se poate face fie pulsatil (imitând modelul fiziologic), restabilind astfel funcția normală a ovarului, fie continuu, ceea ce conduce la suspendarea secreției de gonadotropi, consecutiv căreia ovarul este scos din funcțiune. După o perioadă de timp, tratamentul se suspendă, după care, în ambele tipuri de administrare, funcțiile fiziologice se reiau posibil normalizate (preparat comercial – *Lupron*).

ENDOMETRIOZA

Endometrioza reprezintă dezvoltarea țesutului endometrial în afara cavității uterine sau miometrului, sediul cel mai frecvent fiind cavitatea peritoneală (fig. 179)*. Leziunile pot fi minime, dar de multe ori pot apărea chisturi ovariene endometrioze sau leziuni aderențiale întinse ale organelor pelvine.

Etiologia endometriozei este controversată, teoria patogenică cea mai acceptată astăzi fiind cea a menstruației retrograde, conform căreia afecțiunea ar fi cauzată de însămânțarea celulelor endometriale prin refluare tubară în cursul menstriei. Femeile cu tahimenoree și polimenoree sunt predispuse la menstruație retrogradă, deci prezintă un risc mai mare de a face endometrioză. Factorii genetici și cei imunologici, precum și bolile endometriale și peritoneale, par a avea un rol important în apariția afecțiunii.

Semiologie clinică

Principalele manifestări clinice ale endometriozei sunt durerea pelvină și infertilitatea, dar boala poate fi și asimptomatică.

Durerea se poate manifesta ca dismenoree, durere lombară inferioară sau cu sediu ureteral, vezical ori rectal și este consecința inflamației peritoneale locale și a aderențelor ce tracționează țesuturile, modificându-le poziția fiziologică. Dispareunia este frecvent semnalată.

Infertilitatea poate fi rezultatul fibrozelor și aderențelor care afectează motilitatea tubei și preluarea ovulului de către aceasta. În stadiile inițiale ale bolii, fertilitatea poate fi afectată printr-o serie de substanțe produse de țesutul implantat sau de țesuturile din jur, cum sunt: prostaglandinele, citokinele, factori de creștere sau alți factori embriotoxici.

Endometrioza a fost asociată cu o rată crescută a anovulației cronice, a insuficienței luteale și a avortului spontan.

Diagnosticul de endometrioză este sugerat de clinică și examenul clinic genital (care poate evidenția retroversie uterină, mobilitate redusă tubo-ovariană, eventual mărire ovariană unilateral sau mase palpabile sub peritoneul normal), dar este confirmat doar de biopsia leziunilor suspecte, după efectuarea laparoscopiei. Prin această metodă, se evidențiază leziuni tipice la nivelul seroaselor peritoneale, de culoare neagră, brună sau roșie, înconjurate de zone de fibroză sau vezicule seroase, cicatrice și aderențe. Microscopic, implanturile endometrioze constau din glande endometriale și stromă, cu macrofage încărcate de hemosiderină.

Tratament

Deoarece endometrioza este o boală progresivă, tratamentul său medical sau chirur-

gical se impune cât mai rapid după stabilirea diagnosticului, iar eficacitatea acestuia se apreciază prin dispariția durerii și obținerea sarcinii.

Tratamentul chirurgical de elecție constă în înlăturarea tuturor leziunilor de endometrioză pe cale laparoscopică, prin excizia sau coagularea focarelor specifice și a aderențelor sau fibrozelor asociate. Chisturile ovariene, în funcție de mărimea lor, trebuie aspirate sau incizate, cu îndepărtarea peretelui chistului. În formele severe poate fi indicată histerectomia cu anexectomie bilaterală, prin laparotomie.

Tratamentul medicamentos

Deoarece implanturile endometrioizice reacționează la acțiunea hormonilor ovarieni similar cu endometrul normal stimulat, tratamentul medicamentos al endometriozei are drept scop suprimarea secreției hormonale ovariene.

Tratamentul cu doze mici de contraceptive orale monofazice administrate timp îndelungat (6-12 luni) are ca scop producerea unei pseudosarcini, pseudomenopauze sau anovulații cronice, fiecare dintre aceste situații determinând condiții suboptimale pentru creșterea și menținerea implanturilor endometriale. Amenoreea indusă anulează menstruația retrogradă, deci riscul progresiei bolii.

Derivații progesteronici, în special medroxiprogesteron-acetatul, sunt frecvenți folosiți, ei producând decidualizarea țesutului endometrial, urmată de atrofie. Efectele adverse ale preparatelor progesteronice constau în: greață, retenție lichidiană, depresie și sângerare în afara perioadei menstruale, datorate hipoestrogeniei.

Gestrinona (*ethynorgestrienone*) este un steroid de tip androgenic cu proprietăți anti-

progestative, antiestrogenice și antigonadotrope, care induce scăderea concentrațiilor de receptori estrogenici și progesteronici, scăderea nivelurilor estradiolului plasmatic și SHBG. Se administrează oral, în doze de 5-10 mg pe săptămână. Determină efecte adverse de tip androgenic: acnee, seboree, hirsutism și hipertrofie clitoridiană, cele mai multe fiind reversibile la oprirea terapiei.

Danazolul, un izoxazol derivat din 17 α -ethyniltestosteron, produce anovulație prin anularea pick-ului mediociclic de LH, inhibă multiple enzime ale steroidogenezei și crește nivelul testosteronului plasmatic. Concentrațiile crescute de androgeni și scăzute de estrogeni împiedică dezvoltarea endometriozei, concomitent cu apariția amenoreei. Doza de Danazol recomandată în tratamentul endometriozei este de 600-800 mg/zi. Efectele adverse de tip androgenic sunt redutabile și limitează folosirea preparatului.

Agoniștii de gonadoliberină (Buserelin, Nafarelin, Triptorelin), după o inițială stimulare a secreției de gonadotropi, diminuează secreția de FSH și LH, inducând un hipogonadism hipogonadotrop, cu status hipoestrogenic, amenoree și atrofie endometrială. Se pot administra intranasal, subcutan sau intramuscular. Reacțiile adverse țin de hipoestrogenismul secundar, sunt dependente de doză și includ tulburări vasomotorii, tulburări trofice urogenitale și cutanate, insomnii, depresie, iritabilitate, osteoporoză.

Tratamentul medicamentos al endometriozei amendează durerea pelvină, dar nu există certitudinea că, în același timp, crește șansa de a obține sarcină. Infertilitatea poate fi tratată prin tehnici de reproducere asistată, de tipul inseminării intrauterine, transferului intrafalopian al gametului sau fertilizării *in vitro*.

Fiecare dintre metodele terapeutice menționate are avantajele și limitele sale, de aceea, în endometrioză este preferată asocierea tratamentului chirurgical cu cel medicamentos, deoarece duce la creșterea ratei de succes atât în privința dispariției durerii, cât și în controlul fertilității.

OVARUL POLICHISTIC VIRILIZANT

Semiologie clinică

Sindromul ovarului polichistic SOP reprezintă una dintre afecțiunile endocrine cele mai frecvente, prevalența sa fiind de 1,5-20% (în medie, 6%) din populația feminină.

SOP este o afecțiune complexă, eterogenă, cu debut peripubertar, definită printr-un spectru de elemente clinice, hormonale și anatomice divers asociate și variabile ca intensitate. SOP constituie cauza cea mai frecventă a hirsutismului și a altor elemente de androgenizare și determină 75% dintre cazurile de infertilitate prin anovulație.

În 1935, Stein și Leventhal au descris pentru prima dată asocierea amenoreei cu infertilitatea, obezitatea și elementele de virilizare la femei cu ovare polichistice. Lucrările profesorului Parhon din anii 1900-1937 au contribuit la conturarea elementelor de diagnostic clinic pentru SOP – hiperandrogenismul și anovulația cronică.

Hiperandrogenismul asociat ovarelor polichistice conferă adesea organismului feminin caractere de masculinizare sau virilizare (pseudohermafroditism feminin), de unde și denumirea de sindrom al ovarului polichistic virilizant.

Etiopatogenia SOP este incomplet elucidată. Au fost implicate:

- tulburări primitive hipotalamo-hipofizare;
- tulburări primitive ovariene;
- tulburări primitive corticosuprarenale;
- rezistența la insulină cu hiperinsulinemie;
- caracterul genetic.

Boala debutează de obicei peripubertar; la pubertate există o hiperfuncție tranzitorie, cu un ritm desincronizat de secreție a LH, niveluri crescute de androgeni și structură ovariană multifoliculară. În mod normal, amplitudinea și frecvența pulsațiilor de LH dispar pe parcursul procesului de maturare, cu instalarea unei secreții fiziologice circadiene de LH și a ciclurilor menstruale ovulatorii. În unele cazuri, desincronizarea ritmului circadian persistă, cu secreție maximă de LH vespérală. Cauza persistenței acestei desincronizări este necunoscută, iar efectele sale constau în apariția unei structuri polichistice a ovarelor, hiperplazia stromei și creșterea secreției de androgeni. Modificările structurale și funcționale ale ovarului devin ireversibile, chiar și după scăderea secreției de LH.

O importanță deosebită în etiopatogenia ovarului polichistic pare a o avea rezistența la insulină, hiperinsulinemia și IGF I. La începutul pubertății există o secreție pulsatilă

crescută de GH, îndeosebi nocturnă. Aceasta determină creșterea producției de IGF I, care stimulează creșterea somatică gonadală și, totodată, apariția rezistenței la insulină și a hiperinsulinemiei. Hiperinsulinemia stimulează anabolismul proteic, exercitând efecte mitogene directe asupra ovarelor și potențând acțiunea IGF I.

În general, după pubertate se normalizează atât valoarea insulinei și a IGF I, cât și structura ovarelor. În unele cazuri însă, după instalarea secreției pulsatile de gonadotropi, insulina și IGF I amplifică sinergic acțiunea acestora asupra ovarelor. Această hiperstimulare induce hiperplazia celulelor tecale și producție crescută de androgeni. Dereglarea secreției de gonadotropi este în acest caz secundară hiperandrogenismului. Cauzele acestor modificări sunt fie persistența hiperinsulinemiei, fie cauze ovariene (teoria ovarelor predispușe). Modificările ovarelor sunt ireversibile când acestea devin independente de stimulul gonadotropic.

În concluzie, perioada pubertară se caracterizează prin apariția ovarelor multifolliculare, aparent polichistice. Sub acțiunea unor factori diverși – genetici, ambientali, endocrini sau micști – ele evoluează spre ovare polichistice adevărate, fiind astfel amorsat un cerc vicios ce induce perturbarea și determină persistența acestui sindrom.

Particularitățile hirsutismului, respectiv modificările calitative, cantitative și topografice ale pilozității sunt deosebit de eterogene, cu mare variabilitate, datorită particularităților hormonale individuale (nivelul plasmatic al testosteronului total, cât mai ales al fracției libere, aceasta fiind dependentă de nivelul sex-hormone-binding globulin – SHBG), precum și

particularităților genetice ale unităților pilosebacee cutanate.

Astfel, un rol foarte important aparține 5α -reductazei cutanate, enzimă care modulează răspunsul biologic al androgenilor. Răspunsul la androgeni poate fi modificat de factori precum expresia genetică a 5α -reductazei și/sau producția și acțiunea la nivelul pielii a diverșilor factori de creștere – TGF- β și IGF-1.

Recent au fost identificate două izoenzime: 5α -reductaza 1 și 5α -reductaza 2. Ambele au structură polipeptidică, cu 292, respectiv 254 de aminoacizi, greutate moleculară de 29.000 și pH acid, respectiv bazic. Expresia lor este controlată însă de gene separate, localizate pe brațul scurt al cromozomului 5, respectiv 2. Tipul 1 are o distribuție maximă la nivelul tegumentelor genitale feminine și la nivelul pielii de adult, iar tipul 2 – la nivelul prostatei, ficatului și tegumentelor genitale masculine.

Nu se cunoaște dacă 5α -reductaza 1 și 5α -reductaza 2 au funcții diferite la nivelul pielii sau dacă răspunsul lor la androgeni este diferit. S-a constatat că 5α -reductaza 1 este izoenzima de elecție implicată în acnee, în timp ce în hirsutism sunt implicate ambele izoenzime.

Fiziopatologia SOP – are la bază un cerc vicios în care se perpetuează toate anormalitățile. Producția crescută de androgeni ovarieni induce creșterea concentrației plasmatice de estronă, prin aromatizarea androstendionului în țesutul adipos. În același timp, producția de estradiol este aciclică, fără creșterile preovulatoare și din perioada luteală mijlocie, concentrația plasmatică fiind similară celei din perioadele foliculară precoce și mijlocie ale ciclurilor menstruale

ovulatoare. Concentrația serică de E2 este însă crescută, datorită scăderii producției hepatice de SHBG de către hiperinsulinemie.

Hiperandrogenismul induce, de asemenea, creșterea secreției de LH și scăderea secreției de FSH, alături de inhibină, a cărei secreție ovariană crește.

Scăderea FSH-ului duce la perturbarea foliculogenezei și scăderea secreției de E2 (deoarece FSH-ul stimulează aromataza), iar hiperandrogenismul duce la atrezie foliculară.

Alterarea foliculogenezei va genera anovulație cronică, având drept rezultat tulburările de ciclu menstrual și infertilitatea. Ovulația este însă posibilă spontan, ca și sarcina, dar procentul sarcinilor scade pe măsura înaintării în vârstă.

În plus, hiperestrogenismul cronic și deficitul de progesteron determină hiperplazie endometrială mergând până la fibromatoză endometrială și cresc riscul carcinomului mamar și endometrial.

Un rol important din punct de vedere fiziopatologic îl are țesutul adipos, compartimentul endocrino-metabolic dinamic la nivelul căruia are loc conversia androstendionului în estronă sau testosteron, a estradiolului în estronă și a cortizolului în cortizon. Femeile cu SOP au predispoziție pentru creșterea în greutate, din cauza termo-genezei postprandiale scăzute și rezistenței crescute la efectul lipolitic al noradrenalinei, datorită scăderii numărului și sensibilității receptorilor adrenergici de la nivelul adipocitelor din țesutul adipos abdominal. Excesul ponderal este important atât sub aspectul amplitudinii (BMI se corelează pozitiv cu insulina, testosteronul liber și total, DHEAS și negativ

cu LH, FSH, raportul LH/FSH, SHBG, IGF BP și GH), cât și al topografiei (dispunerea facio-tronculară a adipozității se corelează cu rezistența la insulină). La femeile obeze cu SOP se remarcă o incidență mai mare a fenomenelor de hiperandrogenism, a dereglărilor de ciclu menstrual, a infertilității prin anovulație și un volum ovarian mai mare.

Obezitatea agravează tulburările metabolice: scade toleranța la glucoză, induce un profil lipoproteinic aterogen (cu scăderea HDL și creșterea LDL și a trigliceridelor) și duce la perturbarea procesului de fibrinoliză prin creșterea nivelului plasmatic al inhibitorului de activator de plasminogen.

Semiologie clinică

SOP este o formă de intersexualitate ovariană tardivă, pubertară sau postpubertară, însumând clinic:

- sindrom de androgenizare;
- sindrom de insuficiență ovariană;
- sindrom psihocomportamental.

Sindromul de androgenizare

Morfotipul

Observarea atentă, eventual verificată și cu ajutorul antropometriei, consemnează o serie de elemente de androgenizare: torace bine dezvoltat, cu umeri largi, bazinul îngust, musculatura uneori bine dezvoltată, panicul adipos redus sau relativ bine dezvoltat – dar cu distribuție androidă – dominând jumătatea superioară a corpului.

Virilismul tegumentar

Modificările calitative ale tegumentelor, în special ale celor acoperite cu păr, se prezintă astfel:

- tegumentele sunt mai groase, mai puțin elastice și mai seboreice;
- tegumentele acoperite cu păr sunt lipsite de netezime, grunjoase;
- acneea și comedoanele pe față, pielea spatelui și uneori pe piept sunt frecvente.

Virilizarea vocii

Virilizarea vocii este frecventă, dar instabilă; scăderile tonalității tind către registrul masculin.

Virilizarea organelor genitale externe

Se pot realiza modificări de tipul:

- hiperpigmentării labiilor;
- hipertrofiei clitorisului, mai mult sau mai puțin importantă.

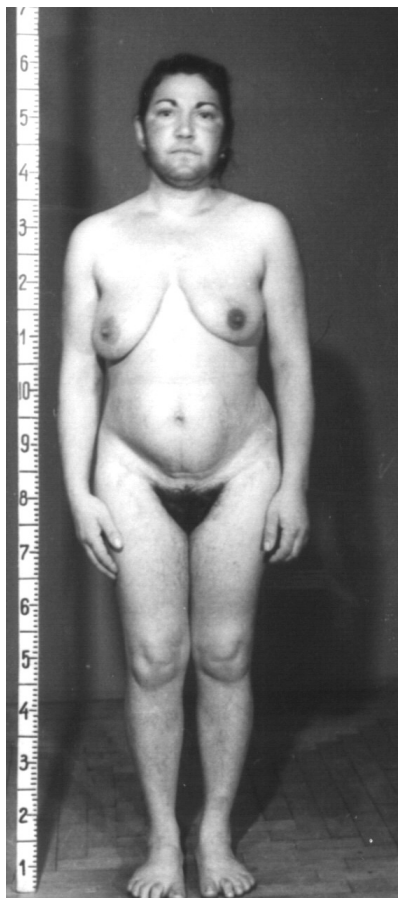
Virilismul pilar

Virilismul pilar este elementul semiologic cel mai izbitor prin ineditul său – dezvoltarea la femeie a unei pilozități evocând caracteristicile pilozității masculine.

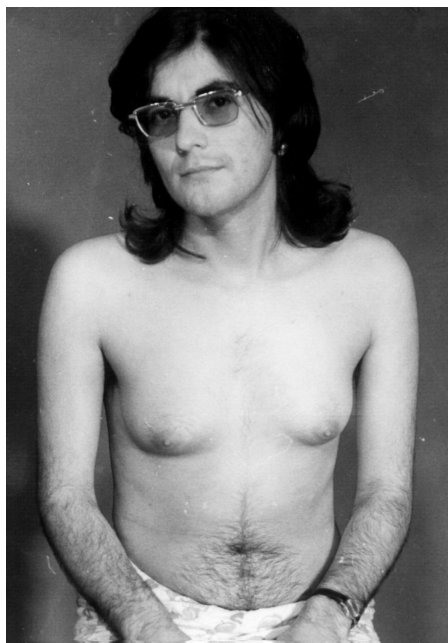
Semiologic se înregistrează modificări ale pilozității ce interesează: zonele de distribuție, cantitatea și calitatea părului.

Zonele de distribuție – virilizarea pilară poate fi:

- generalizată pe toate teritoriile de distribuție caracteristice pilozității masculine (fig. 180);
- zonală, numai pe unul sau unele dintre aceste teritorii;



A



B

Fig. 180. Ovar polichistic virilizant – aspect constituțional (A); distribuția pilozității (B).

- regională, pe teritorii numai din partea superioară sau numai din partea inferioară a corpului.

Pilozitatea facială poate fi distribuită pe întreaga față sau numai pe buza superioară, regiunea mentonieră, submentonieră, pretragian, obraji (fig. 181, 182).

Pilozitatea regiunii anterioare a toracelui se poate întinde în „fluture“ sau se limitează la regiunea presternală sau periareolară (fig.183).

Pilozitatea spatelui se poate distribui pe întregul spate, numai pe umeri sau inter-scapular.

Pilozitatea abdomenului de la ombilic în jos este delimitată la linia albă sau o depășește; se unește cu pilozitatea pubiană, desenând romboul pubo-abdominal caracteristic masculin.

Pilozitatea lombo-fesieră poate cuprinde întreaga zonă sau se limitează la romboul Michaelis, fesier sau interfesier.

Pilozitatea poate cuprinde coapsele în totalitate sau numai fața lor internă sau externă (fig. 184, 185).

Modificări cantitative

Pe zonele de pilozitate androgenizată, densitatea pilozității se modifică diferit:

- fire răzlețe sau pilozitate rară;
- pilozitate cvasinormală;
- pilozitate densă, fără a depăși însă zonele de distribuție normală a pilozității
 - *hipertricoză*;
- pilozitate densă care depășește zonele normale, interesând deci și acele zone în care în mod normal părul este rar și debil – *hirsutism*.

Modificări calitative

Firul de păr androgenizat este de obicei brun, gros, rezistent la smulgere, drept sau creț, rigid, lucios.



Fig. 181. Aspectul pilozității faciale în virilism – mentonier, submentonier și buza superioară.



Fig. 182. Aspectul pilozității faciale în virilism – mentonier, submentonier și pretragian.

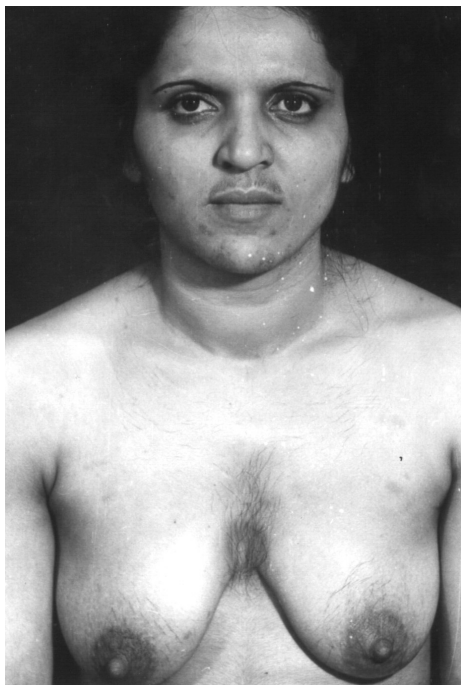
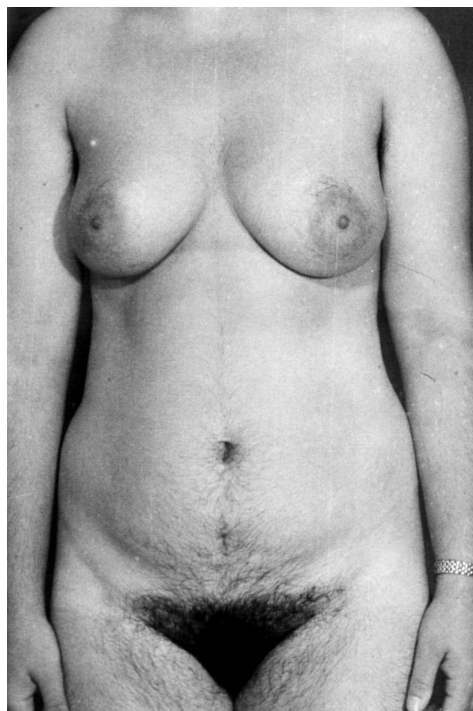


Fig. 183. Virilism pilar: distribuția periareolară și presternală a pilozității.



Fig. 184. Virilism pilar: distribuția pe coapse și gambe.



A



B

Fig. 185. Virilism pilar – distribuția pilozității periareolar și pe linia albă (A); pe fese (B).

Sindromul de insuficiență ovariană

Sânii: dacă sindromul survine în timpul pubertății, aceștia nu se dezvoltă sau se dezvoltă insuficient.

Când survine postpubertar, după ce sânii s-au dezvoltat, insuficiența ovariană din virilism determină involuția sânilor, fenomen cu gradații până la atrofia completă.

Într-un număr relativ mic de cazuri se constată *galactoree* uni- sau bilaterală, provocată sau spontană.

Organele genitale externe devin hipoplazice;

– în cazul virilismelor pubertare, organele genitale externe pot rămâne infantile;

– în cazul virilismelor tardive, organele genitale externe involuează.

Uterul este, de obicei, micșorat.

Menstruația – în virilismele ovariene pubertare, menstrele nu apar niciodată – *amenoree primară*; în cazul virilismelor postpubertare, menstrele apar la vârsta normală a pubertății sau mai târziu, sunt de la început neregulate sau devin neregulate cu timpul, apoi se răresc, devin spaniomenoreice și termină prin a se suspenda de timpuriu – *amenoree secundară*.

Sterilitatea, constantă, poate fi primară sau secundară.

Așadar, virilizarea ovariană determină: prepubertar, un sindrom de *feminizare deficientă*, iar postpubertar, un *sindrom de defeminizare*.

Sindromul psihocomportamental

Modificările psihice și comportamentale din virilism au dublu aspect:

- tulburări de tip nevrotic-depresiv, consecință a complexelor de frustrare, de inferioritate, chiar de infirmitate, determinate de înfățișarea inestetică;
- tulburări de psihoandrogenizare capabile să modifice comportamentul feminin, orientându-l spre agresivitate, volitivitate, combativitate, creșterea inițiativei etc.

Semiologia paraclinică

Elementele caracteristice, dar numai cu valoare orientativă, sunt următoarele:

- 17-Cs – 3 fracțiuni – crește semnificativ fracțiunea A-E fie ca valoare absolută, fie ca valoare relativă;
- testosteronul plasmatic și glicuronidul de testosteron au valori crescute care le depășesc pe cele ale femeii normale;
- estrogenii și progesteronul scad în perioadele de amenoree sau variază în raport cu fazele ciclului la bolnavele la care menstrele persistă;
- prolactina uneori crescută;
- ruperea raportului FSH/LH în favoarea LH-ului;
- hiperglicemia provocată cu aprecierea rezistenței la insulină;

• *Examenul ginecologic* – explorarea palpatorie a ovarelor poate furniza date vari-ate ca:

- ovare mărite de volum uni- sau bilateral, netede sau boselate, cu consistență normală sau dure, examen confi rmat și prin ecografie;
- ovare cu volum normal, aparent nemo-dificate.

• *Examenul histopatologic al ovarelor* evidențiază modificări caracteristice:

- capsulă neregulată, boselată, groasă și alb-sidefie sau subțire;
- numeroase formațiuni chistice, de dimensiuni variate, diseminate în corticală superficial sau profund, cu proliferarea celulelor tecale – hipertecozie;
- stromă proliferată sau nu, dar cu cito-arhitectonică modificată;
- modificare citologică în sensul unei luteinizări a celulelor tecale și stromale.

Obiective terapeutice

Terapia în SOP are următoarele obiective:

- anularea surselor de exces androgenic;
- echilibrarea balanței estro-progeste-ronice deficitare;
- anularea efectelor androgen-induse.

Prezența chisturilor în ovar, hiperplazia granulotecală din jurul fiecărui chist con-stituie originea sursei sporite de andro-geni, sursă ce se amplifică dinamic prin creșterea numărului de chisturi. Se creează un cerc vicios, la întreținerea și agravarea căruia participă prezența chisturilor foliculare ale ovarului.

Procesul de virilizare depinde, de ase-menea, de formarea și concentrarea recep-torilor sexoizi, a enzimelor lor reglatoare, de predispoziția genetică activată de androgeni etc.

Strategia terapiei se bazează pe:

- inhibirea factorilor care comandă biosinteza de androgeni – inhibiția secreției excesive de LH;
- blocarea sintezei de androgeni ovarieni, direct prin excluderea masei androgeno-formatoare sau, indirect, prin inhibiția factorilor stimulatori;
- creșterea sintezei și capacității de legare a TeBG (*Testosteron-Estradiol Binding Protein*) sau SHBG (*Sex Hormone Binding Protein*), cu scăderea testosteronului circulant;
- anularea efectului androgenic prin supresia activității 5 α -reductazei, cu diminuarea până la anularea posibilității de transformare a testosteronului în dihidrotestosteron (DHT), forma activă, virilizantă;
- blocajul receptorilor de androgeni.

Tactica variază în raport cu:

- intensitatea virilismului prin prezența sau nu a fenomenelor de masculinizare și/sau de defeminizare;
- sterilitatea sau perspectiva ei;
- vechimea evoluției;
- vârsta, starea civilă, dorința de a avea copii;
- prezența psihosindromului.

Metode și mijloace terapeutice

În terapia SOP se folosesc următoarele metode:

- *Terapia chirurgicală*, ce are drept scop eliminarea chisturilor ovariene, scontându-se pe un dublu efect:
 - direct, prin reducerea aparatului androgenoformator și restabilirea echilibrului hipotalamo-gonadotrop dereglat și agravat de tulburarea hormonogenezei ovariene;

- indirect, prin reducerea numărului de receptori prin diminuarea secreției de androgeni (androgenii cresc proprii receptori).

• *Terapia medicamentoasă*, care trebuie să fie:

- supresivă – să suspende activitatea gonadotropă și totodată funcția viciată a ovarului;
- substitutivă – să mențină impregnarea cu hormoni feminizanți și să asigure ciclicitatea menstruală.

Se bazează deci pe posibilitățile drogurilor de a exercita acțiuni, având drept efect anularea stimulării hipotalamice, a sintezei de androgeni ovarieni și a efectului androgenizant.

• *Terapia combinată* – chirurgicală și medicamentoasă – în funcție de intensitatea sindromului de virilizare și de evoluție și în funcție de scopurile urmărite – rapiditatea efectelor, dar în special sarcina sau perspectiva ei.

• *Terapia cosmetică* – necesară în cazul ineficienței altor metode, ca mijloc de completare a lor, în scop estetic.

Mijloacele terapeutice uzitate de SOP sunt:

• Decorticarea parțială a ovarelor, largă și bilaterală, cu decalotarea a o treime până la o jumătate din suprafața acestora, decorticare plan-concavă capabilă să elimine o cantitate cât mai mare de chisturi comparativ cu simpla rezecție cuneiformă și totodată o cantitate apreciabilă de stromă, care și ea este intens proliferată.

Decalotarea are avantajul de a evita agresiunea hilului ovarian, agresiune cu efect nociv asupra viitorului funcțional al ovarului.

Decorticarea satisface în mare măsură dezideratele și scopurile urmărite:

- îndepărtarea unui număr cât mai mare de foliculi transformați chistic;
- păstrarea unei cantități suficiente și eficiente de parenchim funcțional care să asigure biosinteza de hormoni ovarieni în continuare;
- restabilirea echilibrului funcțional normal hipotalamo-hipofizar prin corectarea funcției ovariene și posibilitatea sarcinii.

Rezultatele imediate și în timp ale decalotării parțiale bilaterale sunt:

- în primele zile după intervenția operatorie are loc o sângerare uterină pe care o considerăm menstră „de privație“;
- în lunile următoare menstrele se produc spontan, cantitatea, durata și ritmicitatea lor fiind normale, și se perpetuează pe o perioadă de cel puțin doi ani;
- ciclurile devin ovulatorii și, în consecință, sarcina este posibilă, deziderat aproape sigur în primele 24 de luni după intervenție;
- după câteva luni, întâi acneea și apoi pilozitatea își opresc evoluția în suprafață și intensitate, se răresc și tind să dispară.

Recurgerea de la început la intervenția chirurgicală își are rațiunea în dorința pacientei de a avea copii și în posibilitatea imediată a sarcinii, dar subliniem că și tratamentul operator nu este decât paliativ și rareori curativ, datorită persistenței factorilor cauzali care reiau procesul de chistogeneză ovariană.

• Controlul producției și activității biologice a androgenilor se asigură prin:

a. Supresia hipofizo-ovariană prin combinații în proporții fiziologice de estradiol cu derivații progesteronici.

Folosirea estrogenilor este motivată de blocarea parțială a sintezei de androgeni și de efectul antiandrogenic indus de:

- efectul de *feedback* negativ specific asupra secreției de gonadotropi hipofizari și în special a LH-ului, trop ce are sub control producția de androgeni ovarieni;
- creșterea sintezei hepatice de SHBG (TeBG) și a capacității de legare a testosteronului, având drept consecință reducerea testosteronului liber circulant;
- inhibarea dihidrotestosteronului și a receptorilor săi citozolici;
- descreșterea parțială a secreției de ACTH prin *feedback* negativ nespecific, ceea ce scade producția de cortizol și androgeni;
- administrarea prelungită inhibă relativ 5 α -reductaza, nefiind însă inhibitori competitivi.

Asocierea derivaților progesteronici adaugă sau suplimentează următoarele efecte:

- blocarea 5 α -reductazei, cu blocarea transformării testosteronului în dihidrotestosteron – forma activă;
- inhibă legarea dihidrotestosteronului și a androstendionului de către receptorii citozolici;
- scade nivelul plasmatic al testosteronului prin interferența eliberării de gonadotropi, evidențiată de scăderea LH-ului plasmatic;
- catalizează activitatea enzimelor ce catabolizează testosteronul, deci stimulează *clearance*-ul metabolic al ratei de testosteron.

Menționăm că derivații progesteronici, progesteronul însuși, sunt considerați anti-

androgeni clasici și folosiți ca alternativă terapeutică singulară, când terapia combinațiilor estro-progesteronice este contraindicată și ca terapie adjuvantă – administrați percutan, cu rezultate benefice, rapide asupra acneei și seboreei și în timp, asupra excesului de pilozitate (consecință a capacității inhibitor-competitive a testosteron 5α -reductazei, care la nivelul pielii are afinitate mai mare pentru progesteron decât pentru testosteron).

Deci, utilizarea combinațiilor estro-progesteronice duce la:

- inhibiția secreției de LH;
- reducerea până la anulare a stimulării țesutului interstițial ovarian – principala sursă de androgeni –, cu diminuarea volumului ovarelor prin micșorarea chisturilor existente și întreruperea procesului de chistogeneză;
- scăderea utilizării androgenilor la nivelul organelor-țintă;
- substituția funcției ovariene, cu menținerea sau inducerea sângerării uterine menstruale ciclice;
- *rebound* hipotalamo-hipofizar, cu stimularea ovulației la întreruperea terapiei.

Pentru a realiza dezideratele urmărite, combinațiile estro-progesteronice necesită etinilestradiol (EE2) 35–50 mg sau echivalentul acestuia – de exemplu, mestranol 75–100 mg, doze suficiente pentru a asigura supresia de LH și a crește sinteza de SHBG, cu progestine, în special derivați de norethindrone, norgestrel sau ethinodiol diacetat – progestine total lipsite de efect androgen și care, totodată, nu antagonizează acțiunea EE2 asupra creșterii SHBG.

Dintre numeroasele preparate existente, alegem un număr de produse cu mare circulație.

În absența acestor produse, cu rezultate mai slabe, dar nu de neglijat, se pot folosi combinații de etinilestradiol cu linestrenol, medroxiprogesteron sau clormadinon, ca: *Anacyclin*, *Engynon*, *Lyndiol*, *Neogynon*, *Yermonil*, *Ovanon*, *Ovidon*, *Rigevidon* etc. sau pur și simplu combinațiile ca atare.

b. Supresia hipotalamo-ovariano-estroantiandrogenică – combinații de etinilestradiol cu cyproteron acetat, păstrând proporția funcțională a EE2 (0,035–0,05 mg)

Cyproteronul acetat acționează prin:

- scăderea secreției de gonadotropi (în special de LH), deci reducerea producției excesive de androgeni de către stroma ovariană;
- interferarea 5α -reductazei, cu reducerea până la anulare a transformării testosteronului în DHT;
- efect ușor supresor al ACTH-ului hipofizar și, consecutiv, diminuarea producției androgene adrenale și a secreției de cortizol;
- blocaj al receptorului androgen și inhibiția translocăției complexului hormon-receptor;
- activitatea gestațională puternică (mai puternică decât progesteronul însuși).

Dozele de cyproteron acetat folosite sunt între 2 și 50 mg zilnic, în funcție de intensitatea procesului de virilizare – cel mai frecvent 10 mg/zi – combinat cu etinilestradiol 0,035–0,05 mg/zi, timp de 21 de zile, începând din a 5-a zi a ciclului.

Se mai uzitează următoarele scheme terapeutice:

- din a 5-a până în a 12-a zi a ciclului – se administrează i.m., 100 mg cyproteron acetat;

- din a 5-a până în a 25-a zi a ciclului se administrează etinilestradiol 0,05 mg. Moti-vația este dată de acumularea cyproteronului acetat în țesutul gras, unde rămâne activ încă 10-14 zile de la administrare (Hammerstein, 1976).
- din a 5-a până în a 24-a zi a ciclului se administrează 50 mg cyproteron acetat asociat cu gel de 17-estradiol natural percutan, în regiunea suprapubiană și subombilicală.

Produce comerciale:

Androcur (Cyproteron acetat) (tabl. a 10, 25 și 50 mg).

Androcur – fiole a 100 și 300 mg.

Diane – tabl. (Cyproteron acetat 2 mg – Etinil-estradiol 0,05 mg).

Gynofen – tab. (Cyproteron acetat 2 mg – Etinilestradiol 0,05 mg).

Diane 35 – tab. (Cyproteron acetat 2 mg – Etinilestradiol 0,035 mg).

După tratamentul antiandrogenic cu Cyproteron acetat se constată:

- diminuarea după o lună a seboreei și acneei și dispariția lor după 3 luni – prin atrofia glandelor sebacee;
- virilismul pilar dă semne de involuție după 6 luni, involuție evidentă după 9-10 cicluri, iar după 18 cicluri nu mai e necesară epilarea – prin reducerea numărului de foliculi piloși și a ratei de creștere a firului de păr;
- după 6-9 luni de tratament apare o reducere semnificativă a dimensiunilor ovarelor, care devin normale după 16-18 luni.
- după 12-18 luni de la întreruperea tratamentului apar cicluri ovulatorii și devine posibilă sarcina. Un procentaj crescut de gravide după antiandrogen-

noterapie a necesitat însă serclaj, din cauza insuficienței uterine.

După circa 9-10 luni de tratament, valorile androgenilor se reduc cu aproximativ 80%, iar după 3-6 luni, scade semnificativ LH-ul.

Interferarea biosintezei și inhibarea acțiunii testosteronului la nivelul țesutului-receptor se poate face și cu spironolactonă și cimetidină, alternativă terapeutică eficientă, în situația în care combinațiile estroprogesteronice sau estro-antiandrogenice sunt contraindicate.

Spironolactona, antagonist al aldosteronului, are următoarele acțiuni:

- interferează biosinteza androgenă (scade activitatea 17 α -hidroxilazei și reduce nivelul de testosteron și androstendion);
- inhibă receptorii androgenici pentru DHT.

Dozele de 50-200 mg zilnic, individualizate în funcție de intensitatea virilizării, controlează efectiv supresia androgenă și induc diminuarea acneei, seboreei și a piloziității începând cu luna a 2-a sau a 3-a de tratament.

Fiind un diuretic ce duce la pozitivarea balanței de potasiu, se impune controlul ionogramei pentru a evita fenomenele de hiperkaliemie.

Cimetidina – blocant al receptorilor β -histaminici – realizează și blocarea receptorilor de androgeni. Sunt necesare doze de 200-300 mg/zi. Rezultatele sunt însă îndoielnice și apar după perioade lungi de timp.

c. Blocarea hipersecreției de prolactină (PRL) se impune terapeutic doar la cazurile la care s-a evidențiat excesul său (aproximativ 20% dintre cazuri).

Se folosește bromergocriptina (2,5–10 mg/zi) – agonist dopaminergic care scade nivelul crescut de LH și producția excesivă de androgeni, normalizând nivelul prolactinei.

Menționăm, de asemenea, asocierea terapiei cu hormoni tiroidieni, care poate avea un efect benefic adjuvant prin:

- inhibiția TRH-ului stimulator al secreției de PRL;
- creșterea capacității de legare a SHBG, având drept consecință scăderea testosteronului liber;
- accelerarea ratei de metabolizare a testosteronului.

d. Inducerea ovulației și stimularea fertilității se realizează în procent foarte ridicat aplicând diferite scheme terapeutice.

În caz de insucces sau când dorința pacientei de a rămâne însărcinată este presantă, se pot folosi schemele inductoare ale ovulației (vezi *Tratamentul sterilității feminine*) cu clomifen citrat, singur sau asociat cu HCG, cu HCG și HMG, estrogeni, LRH în administrare pulsatilă.

Tratamentul cosmetic are o deosebită importanță, deoarece reprezintă unica terapie în cazul multor bolnave cu virilism pilar. Cel mai frecvent însă, reprezintă continuarea sau combinarea cu tratamentul hormonal. Prin metode cosmetice se realizează extirparea părului existent, iar prin tratamentul hormonal se împiedică apariția și creșterea altuia nou.

Cu ajutorul lui se verifică eficacitatea celorlalte modalități terapeutice – perioadele din ce în ce mai lungi între curele terapeutice cosmetice.

Cel mai eficace tratament estetic este epilația electrică – electroliza – făcută după 2–3 luni de tratament inhibitor hormonal,

necesar modificării însușirilor foliculului pilos. Epilația electrică se face de către specialiști și este indicată doar la nivelul feței, în rest efectuându-se cu ceară, creme epilante, penseta. Rasul este inefficient. La nevoie se asociază cu decolorarea chimică a firelor de păr.

Menționăm, mai mult pentru istoric, röntgenterapia aplicată pe câmpuri mici, succesive, în doze medii, cu scop epilator.

*

Coroborând rezultatele din literatură cu rezultatele noastre în ceea ce privește dinamica tulburărilor clinice, indicele de fertilitate, principalii indicatori hormonal, în funcție de mijlocul terapeutic folosit, putem conchide:

Terapia chirurgicală este urmată de rezultate favorabile rapide, sarcina după decorticare ovariană fiind aproape regulă; posibilitatea sarcinii se menține la un nivel ridicat cca 18–24 de luni.

Mijloacele terapeutice medicamentoase induc normalizarea dimensiunilor ovarelor și diminuarea chisturilor și fac posibilă sarcina, efecte care se mențin pe perioada tratamentului și un anumit timp după aceea. Procesul este legat de tipul de tratament urmat, cele mai spectaculoase rezultate dându-le combinațiile de estrogeni cu antiandrogeni.

Orice mijloc terapeutic are doar efect paliativ. La întreruperea tratamentului reapar fenomenele de androgenizare, frecvent sub cota inițială, cel mai rapid după estro-progestative – cca 9-12 luni; după decorticare – la 18-24 luni; după antiandrogeni durata este mai lungă – peste 2 ani. Subliniem că nu există un tratament radical etiopatogenic.

Terapia supresivă cu corticoizi nu își are justificarea decât în cazurile când este demonstrată participarea cortexului adrenal (viri-

lismele de origine adrenală sau mixtă), datorită tulburărilor secundare induse: metabolice și de frenaj hipofizar specific și ne-specific.

Efectele secundare ale terapiei din SOP sunt în general minime, țin de predispoziții genetice sau boli preexistente: exces ponderal moderat, astenie fizică și psihică, tromboflebite etc.

În concluzie, metoda și mijloacele terapeutice în SOP se aleg în funcție de scopul urmărit:

a. În virilismele intense, cu evoluție îndelungată, cu tulburări majore ale ciclului (amenoree) și sterilitate, secvențele tratamentului sunt:

- decorticarea largă, parțială, bilaterală a ovarelor;
- tratament cu estro-progestative sau estro-antiandrogeni, în continuare, cca 12–18 luni;
- suspendarea tratamentului medicamentos în vederea *rebound*-ului hipotalamo-hipofizar, cu scopul de a induce ovulația și a face posibilă sarcina;

b. În virilismele cu manifestări atenuate se impune doar tratamentul medicamentos (estro-progestative, estro-antiandrogeni, spironolactona-tiroidă etc.), cu rezerva tratamentului chirurgical, în funcție de evoluție.

Întrucât nici un tratament nu vindecă, ci doar ameliorează, sunt necesare cure repetate,

cu durată de 12-24 de luni, cu pauze de aceeași durată. Cu timpul, pauzele se prelungesc substanțial, prin diminuarea progresivă a sindromului de virilizare.

Subliniem că în perioada de gestație nu folosim nici o manevră terapeutică antiandrogenă și, totodată, menționăm absența oricărei patologii induse la produsul de concepție, dacă se respectă indicațiile.

Ovarul tumoral virilizant

În aceste cazuri, intersexualitatea este consecința unor tumori ovariene secretante de hormoni androgenizanți. Aceste tumori pot apărea în copilărie, în perioada de activitate ovariană sau după climacteriu.

Semiologia este asemănătoare cu cea a ovarului polichistic virilizant, de care se deosebește prin:

- dezvoltarea rapidă în intensitate și distribuție a pilozității androide;
- evoluția rapidă a fenomenului de defeminizare;
- valori foarte mari ale fracțiunilor A-E ale 17-Cs și ale testosteronului circulant sau eliminat, valori posibile, dar nu constante;
- constatarea morfopatologică a unei tumori ovariene de tipul: arenoblastom, ginandroblastom, tecom, luteom etc.

CLIMACTERIUL FEMININ

Climacteriul feminin sau menopauza reprezintă acea perioadă critică din viața femeii, caracterizată de evenimente care precedă, includ și urmează excluderii din economia organismului a eșafodajului hormonal și foliculogenetic, perioadă ce colorează, bucură sau întristează ultima treime din viața unei femei la o vârstă medie de aproximativ 75 de ani.

Perioada corespunde degradării tuturor etapelor sexualizante ce s-au edificat și menținut peste cinci decenii și au fost suportul perpetuării speciei și face parte din evoluția normală a procesului de sexualizare. Este o perioadă fiziologică a ontogeniei în care se strică un echilibru activ hormonal, boală multiplu ținută.

Din punct de vedere etimologic, termenul de menopauză are două rădăcini grecești:

- *men-menos* = lună;
- *pausis* = încetare, oprire.

Menopauza definește lipsa menstrelor datorită suspendării complete și definitive a activității foliculare a ovarului. Ea este diagnosticată retrospectiv, după un an de lipsă a menstrelor sau, mai corect, după trei luni de absență a răspunsului la administrarea de progesteron sau derivați. Mult mai corectă ar fi utilizarea termenului de ginopauză în locul celui de menopauză, care este limitativ.

Așa cum se știe, dispariția menstrelor, deci oprirea funcției ovariene, nu este un eveniment fiziologic acut. Tranziția de la funcția ovariană gametogenetică și hormonogenetică normală la menopauză, tranziție situată între 40 și 50 de ani, este denumită premenopauză. După împărțirea propusă de OMS în 1981, perimenopauza cuprinde premenopauza și un an după ultima menstră. Postmenopauza urmează logic instalării menopauzei definitive și este consecința în timp a carenței estrogenice.

Termenul de menopauză prematură se referă la insuficiența ovariană de cauză necunoscută, care se instalează înaintea vârstei de 40 de ani.

Climacteriul este un termen mai larg prin care se înțelege o perioadă de tranziție din viața unei femei, tranziție de la viața reproductivă la cea nereproductivă, respectiv trecerea de la activitatea ovariană normală la suspendarea ei definitivă.

Menopauza nu este o boală. Este un fenomen la fel de fiziologic ca menarha. Vârsta aproximativă de instalare a menopauzei naturale este cea de 50-51 de ani și este influențată de numeroși factori, printre care: greutatea corporală, fumatul, celibatul, nuliparitatea, apartenența la o clasă socială joasă, nefolosirea contraceptivelor orale. Deși observațiile

clinice sugerează apariția menopauzei la mamă și fiică în jurul aceleiași vârste, studii largi nu demonstrează acest lucru. De asemenea, nu s-a găsit nici o corelație între apariția menarhăi și cea a menopauzei.

Fiziopatologie

Pe măsură ce se apropie vârsta instalării menopauzei, numărul de foliculi ovarieni începe să scadă, până la completa lor epuizare. Nivelul inhibinei, cel mai sensibil marker al competenței ovariene, începe să descrească.

În prima parte a menopauzei lungimea ciclurilor scade, ca urmare a scurtării fazei foliculare. Nivelul FSH-ului este crescut în comparație cu femeile tinere, creșterea FSH-ului compensând scăderea numărului de foliculi ovarieni sau fiind o consecință a scăderii secreției de inhibină.

Receptorii gonadotropi au o sensibilitate redusă în această perioadă, ei dispărând în postmenopauză.

În perioada de mijloc a premenopauzei, în mod clasic sunt descrise lungi perioade intermenstruale, alternând cu cicluri foarte scurte. Maturarea neregulată a foliculilor ovarieni rămași este cauza creșterii tulburărilor menstruale. Unele cicluri menstruale pot fi ovulatorii, altele anovulatorii. Lipsa ovulației devine prevalentă, durata fazei foliculare fiind cea care determină lungimea ciclului menstrual.

Caracteristica fiziologică a perioadei de mijloc a premenopauzei include o fază foliculară precoce, cu FSH ridicat, și o scădere a secreției de progesteron în faza luteală, în comparație cu situația din viața adultă.

Unele cicluri din perioada aceasta se pot caracteriza prin niveluri scăzute de estrogeni, altele prin niveluri relativ crescute.

Sângerările uterine disfuncționale din premenopauză sunt rezultatul ciclurilor anovulatorii, cu fază foliculară lungă, ceea ce determină prelungirea stimulării estrogenice a endometrului, urmată de sângerare marcată după scăderea nivelului de estrogeni.

Treptat, foliculii nu se mai maturează sub influența gonadotropinelor, nici măcar neregulat, ca în perioada de premenopauză; producția de estradiol scade și nu se mai produce menstra. S-a instalat astfel menopauza.

Producția de estrogeni la femeile în postmenopauză nu se oprește însă complet, ea continuând la niveluri mici, practic toată viața. FSH-ul crește de peste 20 de ori, LH-ul de 3-5 ori, nivelul maxim fiind atins în primii trei ani după instalarea menopauzei. Această creștere marcată a gonadotropinelor hipofizare reflectă insuficiența ovariană primară.

Subetapele menopauzei, distincte semio logic, hormonal și comportamental sunt:

- premenopauza;
- menopauza propriu-zisă;
- postmenopauza.

Premenopauza

Premenopauza este starea tranzitorie, situată între 40 și 50 de ani, timp în care secreția ovariană, înainte de a se suspenda definitiv, devine aritmică și disociată (hiper-estrogenie relativă și/sau absolută).

Principalele semne sunt:

- Dereglări de ciclu menstrual: menstrele survin anarhic, când foarte des, la 2-3 săptămâni, când rar, la 2-3 luni, tendința fiind de a se distanța din ce în ce mai mult în timp.
- Modificări ale duratei și cantității menstrelor: menstrele durează fie 1-2 zile, fie se prelungesc la două săptămâni sau mai mult;

fluxul menstrual este când foarte sărac, redus la câteva picături, când foarte abundent, cu cheaguri – uneori adevărate hemoragii.

- Sindromul premenstrual asemănător cu „molimenul catamenial” din hiperestrogenie. Simptomatologia este dominată de:

- dureri abdominale sau pelviene cu caracter dismenoreic;
- tensiune, jenă sau dureri ale sânilor;
- tulburări neurovegetative numeroase și diverse: palpitații, tahicardie, extrasistolie, diskinezie biliară, colon iritabil etc.;
- modificări de comportament paradoxale;
- cefalee sau crize migrenoase etc.

Durata tulburărilor este de la câteva luni până la câțiva ani.

Patogenic, tulburările de premenopauză sunt consecința dereglărilor hipotalamo-hipofizare, care la nivelul ovarului generează foliculi chistici, persistenți sau cu spargeri intempestive și defecte până la anularea corpului galben.

Semiologia de laborator

Gonadotrofinele hipofizare cresc progresiv, în special FSH; puseul secretor mediodiclic de LH se anulează și în general secreția de LH scade.

Valorile progesteronului scad treptat.

Valorile estrogenilor sunt variabile – când normale, când crescute.

Menopauza propriu-zisă

Menopauza propriu-zisă presupune suspendarea completă și definitivă a funcției ovariene.

Semnele clinice caracteristice acestei perioade sunt:

- Amenoreea definitivă, considerată ca atare după 12 luni de menstr suspendate, sau mai corect absența răspunsului la administrarea de progesteron, ritmic, trei luni consecutiv.

- Valuri de căldură sau bufeuri – survin brusc, fără cauză aparentă sau în urma unei emoții, sub forma unui val de căldură, uneori foarte intensă, ce urcă spre extremitatea superioară a corpului, în special la față; tegumentele gâtului și feței se roșesc, roșeață care uneori poate să se limiteze numai la obraz sau la o ureche. Bufeurile pot fi însoțite de palpitații, amețeli, senzație de înfundare a urechilor, încrețșarea vederii. De regulă provoacă neliniște, anxietate, panică. Sunt urmate de transpirație abundentă, uneori de frison. Bufeul durează între 30 de secunde și 3-4 minute; se poate repeta de 2-3 ori pe zi, alteori de mai multe ori în decurs de o oră; bufeurile nocturne se manifestă mai ales sub formă de crize sudorale intense.

- Labilitate vegetativă cu manifestări diverse: palpitații, amețeli, lipotimii, parestezii în mâini și picioare, crampe musculare, cefalee, migrene, dispepsie, durere epigastrică, diskinezie biliară, colon iritabil, jenă precordială, dispnee etc.

Patogenia tulburărilor din această fază este incomplet elucidată și incriminează căderea bruscă a estrogenilor.

Postmenopauza

Tulburările sunt tardive, urmează instalării amenoreei definitive cu 4-6 ani și sunt consecința în timp a procesului de desexualizare impus de carența estrogenică.

Carența de estrogeni determină involuția tuturor organelor estrogen-dependente: uter, vagin, vulvă, sâni, os.

- *Tulburări de sexualizare* – subiectiv, bolnavele acuză: dispareunie, prurit vulvar, arsuri, leucoree etc.

Obiectiv, se constată:

- ștergerea reliefului vulvar, atrofia și depigmentarea labiilor mari și mici, strâmtoarea intrândului vaginal;
- vaginul se scurtează, mucoasa se subțiază, își pierde elasticitatea, sângerează ușor și se stenozează în porțiunea superioară. Femeile acuză jenă vaginală și dureri copulatorii. Adesea apar complicații distrofice – kraurozis vulvar, leucoplazie, lichen scleroatrofic – sau complicații inflamatore – vaginite, cervicite, endometrite etc.;
- pilozitatea pubiană se rărește;
- sânii își reduc volumul, țesutul mamar se împuținează.

- *Tulburări psihice* – menopauza prilejuiește schimbări profunde de caracter și comportament: irascibilitate, emotivitate, lăbilitate afectivă, stări de excitație alternând cu stări depresive, capriciozitate, fragilitate afectivă etc.

- Uneori, incontinența urinară, ocazională sau permanentă.

Sunt prezente manifestări osoase (vezi cap. *Osteoporoza*);

- Apariția sau agravarea patologiei cardiovasculare și a celei metabolice, cu întregul cortegiu simptomatic indus.

Semiologia de laborator

- Gonadotrofinele hipofizare, în special FSH, sunt crescute.
- Valorile progesteronului sunt practice nule.
- Estrogenii persistă, dar sunt foarte scăzuți.
- Androgenii sunt ușor crescuți.

Tratamentul menopauzei

Terapia menopauzei, acest fenomen fiziologic care provoacă suferință, își are argumentația în durata medie de viață a femeii, permanent în creștere (situându-se în jur de opt decade), deci aproape 30 de ani de carență hormonală.

Scopul intervenției terapeutice este dublu:

- ameliorarea calității vieții prin prevenirea, ameliorarea sau suprimarea simptomatologiei dezagreabile;
- prevenirea și combaterea pierderii de masă osoasă cu tot cortegiul său devastator: modificări de schelet, scăderi în înălțime, dureri, fracturi și totodată apariția sau exacerbarea tulburărilor cardiovasculare și metabolice.

Tratamentul menopauzei, atât de necesar, este apanajul endocrinologului, la sfatul ginecologului sau al medicului de familie, care trebuie să lupte cu o serie de reticențe cu motivație socială sau deficit educațional, precum:

- menopauza este adesea percepută ca un „blestem natural“, de neînlăturat, femeia fiind făcută „pentru a-și duce crucea“, resemnându-se;
- relativa sau absoluta indiferență masculină;
- teama de tratamentul hormonal, „armă cu două tăișuri“, în special anxietatea față de cancer (sâni sau uter) și, nu în ultimul rând, teama de creștere în greutate.

Obiectivele terapiei

- corectarea tulburărilor de ciclu din faza premenstruală;
- corectarea manifestărilor vasomotorii și neurovegetative – valurile de căldură, transpirațiile nocturne etc;

- ameliorarea tulburărilor din sfera urogenitală – micțiunile imperioase, incontinența urinară de efort sau spontană, disuria, troficitatea și umectarea vaginală;
- ameliorarea calității vieții pe plan psihic și social și continuarea unei vieți sexuale ritmice și armonioase;
- prevenirea pierderii osoase: tratamentul estrogenic reducând riscul fracturilor de radius, femur și/sau vertebre; prin menținerea unui bagaj de masă osoasă cât mai aproape de normal, atât la nivelul osului cortical, cât și la nivelul osului trabecular;
- restabilirea unei protecții cardio-vasculare active, protecție asigurată de estrogeni și manifestă prin ameliorarea profilului lipidic și direct prin efect antiateromatos la nivelul peretelui vascular, dublat de un efect vasodilatator.

Tratamentul fiind o opțiune personală și o indicație medicală se adresează:

- femeilor care doresc să-și amelioreze calitatea vieții și să combată, pe cât posibil, fenomenele de îmbătrânire, în special ale pielii;
- femeilor hipoeestrogenice iatrogene – menopauza precoce chirurgicală sau radică;
- posesoarelor unor implicații genetice familiale precum osteoporoza, ateroscleroza etc.

Beneficiul terapiei este direct proporțional cu momentul administrării – cât mai precoce posibil – o dată ce diagnosticul de menopauză s-a confirmat, dar își păstrează aspectul benefic, chiar la 15-20 de ani de la instalarea menopauzei.

Mijloace terapeutice

Medicația simptomatică – se adresează tulburărilor neurovegetative, elementelor anxioase sau anxios depresive ce acompaniază această perioadă. Tratamentul este necesar cu atât mai mult cu cât aceste manifestări subiective sau obiective de menopauză creează un cerc vicios de intensificare și întreținere.

După necesități și toleranță, se folosesc:

- tranchilizante de tipul: *Diazepam*, *Meprobramat*, *Oxazepam*, *Hidroxizin*, *Rudotel* etc;

- antidepresive și/sau timoleptice, precum: *Antidepressin*, *Noloperidol*, *Anafranil* etc.

Medicația hormonală:

A. Progestativele – foarte utile, atât în premenopauză, pentru echilibrarea estroprogesterică, cât și în postmenopauză, în asociere cu estrogeni pentru acțiunea antimitotică la nivelul endometrului, sânului etc.

Sunt benefice în tratamentul menopauzei prin următoarele mecanisme:

- antiestrogen: scăzând mitozele celulare și reducând numărul de receptori estrogenici;
- antiandrogen: acțiune asupra pielii, pilozității și greutății;
- antialdosteronic: rol diuretic, anti-HTA;
- tranchilizant: anxiolitic;
- tocolitic: diminuează contractibilitatea miometrială;
- termogen.

Prođușii folosiți sunt numeroși, alegerea fiind dictată de indicații, experiență, durată.

B. Estrogenii – alături de progesteron – constituie tratamentul hormonal, singurul care previne și combate toate tulburările menopauzei, administrate singular sau în combinație.

Derivații estrogenici utilizați de preferință sunt cei de tip 17 β -estradiol sau estriol, administrați pe cale orală, implant și/sau percutan.

Administrarea orală trebuie să treacă bariera hepatică, spre deosebire de alte căi de administrare care fac ca estrogenii să se fixeze mai întâi pe țesuturile țintă, înainte de a suferi degradarea hepatică.

Acest pasaj hepatic antrenează la acest nivel o supraîncărcare în estrogeni, supraîncărcare responsabilă de modificarea unor sinteze hepatice caracterizate prin:

- creșterea LDL și scăderea HDL – crește riscul de ateromatoză;
- scade antitrombina, crește fibrinogenul, crește riscul de tromboză;
- crește angiotensinogenul și riscul de hipertensiune;
- hiperinsulinism, crește riscul de ateromatoză.

Calea percutană copiază procesul fiziologic, estrogenii fixându-se pe țesuturile țintă, înainte de abordarea hepatică. Astfel se evită supraîncărcarea hepatică, cu anularea efectelor menționate în cazul utilizării căii orale, reducând masiv riscul cardiovascular.

Indiferent însă de calea de administrare, toți estrogenii naturali, semisintetici sau sintetici, sunt activi și benefici în cazul tuturor tulburărilor de menopauză.

Folosirea estrogenilor în această perioadă este însă îngrădită sau necesită un control strict, cu numeroase restricții:

- fibromul uterin sau uterul fibromatos;
- endometrioza sau hiperplazia endometrială;
- eroziuni ale colului uterin;
- displazia mamară;
- tromboze vasculare, insuficiență hepatică etc.

Tratamentul cu estrogeni trebuie să fie supravegheat cu strictețe și oprit în eventualitatea oricăror suspiciuni.

C. Asocierea estrogenului cu progesteron

Asocierea se impune, fiind o măsură de siguranță în prevenirea în special a cancerului de endometru și a cancerului de sân, asociere pe care unii autori o indică chiar la femeile hysterectomizate.

Schemele de administrare a combinațiilor estro-progesteronice pot fi discontinue, ceea ce duce la sângerări de privație, sau continue, cu anularea sângerării uterine.

Este necesar un grad de circumspecție în aplicarea tratamentului hormonal al menopauzei, manifestat prin controale periodice ginecologice, semiologice, indicele acidofilic vaginal, citohormonale etc.

Produsele uzitate sunt numeroase și necesită să fie individualizate în funcție de particularitățile morbide ale fiecărui subiect ce beneficiază de acest tip de tratament.

AMENOREEA UTERINĂ

În această categorie se includ toate formele de amenoree prin excluderea uterului din sistemul de funcționalități, care duce în final la menstră sau sarcină.

Etiopatogenie

Unele dintre aceste tulburări uterine sunt congenitale, altele dobândite:

- Excluderea congenitală a uterului poate fi morfologică – agenezie uterină, agenezie utero-ovariană (sindrom Meyer-Rokitansky-Küster) – sau funcțională (areceptivitate uterină).

Excluderea congenitală a uterului este rară, iar în aceste cazuri amenoreea este primară.

- Excluderea dobândită a uterului este relativ frecventă și are cauze multiple: mecanice (chiuretaje), toxice (substanțe caustice instalate în cavitatea uterină), infecțioase (endometrite).

În aceste cazuri amenoreea este secundară, menstrele anulându-se din momentul intervenției agentului cauzal.

Amenoreile uterine nu sunt tulburări endocrine. În acest tip de amenoree, toate dispozitivele endocrine care duc la menstră – gonadostatul, hipofiza gonadotropă, ovarul – sunt morfologic și funcțional normale, afirmație ilustrată de sexualizarea secundară normală. Din sistem lipsește însă dispozitivul

prin care celelalte dispozitive își exprimă funcția, și anume uterul. Iar uterul nu este organ endocrin. În consecință, aceste amenorei nu aparțin endocrinologului. Ajung însă frecvent la endocrinolog, chiar după ce pacientele au fost tratate cu estrogeni sau chiar cu gonadotropi. Este greu să ne imaginăm de ce se întâmplă așa, dar se întâmplă.

În aceste cazuri, organismului nu-i lipsește nimic din ceea ce poate să-i producă menstră, dacă uterul ar fi competent. Hormonii ovarieni – estrogenii și progesteronul – sunt prezenți, normali și nu este necesar să fie dozați pentru a demonstra aceasta. Simpla examinare clinică este suficientă; fie că amenoreea uterină este primară, fie că este secundară, realizarea hormonală este normală.

A institui un tratament estrogenic sau estrogen-progesteronic în aceste cazuri este lipsit de sens, deoarece peste estrogenii endogeni normali se adaugă aportul exogen.

Tot atât de lipsită de sens este administrarea estrogenilor, preconizată de unii după încercările de debridare a sinechiilor uterine. Se presupune că prin administrarea unor doze mari de estrogeni se forțează regenerarea mucoasei. Nimic nu dovedește că este așa; organismul posedă exact cantitățile de estrogeni care îi sunt necesare pentru a edifica un

endometru funcțional, iar o doză excesivă de estrogeni dereglează funcția ovarului prin *feedback* hipotalamo-hipofizar. Pentru o perioadă foarte scurtă și fără a folosi doze foarte mari de estrogeni, o tentativă de acest fel poate fi totuși făcută.

În concluzie, amenoreea uterină nu poate fi rezolvată prin tratament endocrin. Trebuie însă să se explice bolnavei că lipsa menstriei în aceste cazuri nu înseamnă insuficiență ovariană și că organismul ei este normal impregnat cu hormoni ovarieni.

HIPOPLAZIA MAMARĂ

Generalități

Mamela este alcătuită din: parenchim – glanda mamară propriu-zisă – și stromă, țesut adipos, fibros, vase, nervi.

La mamela adultă, în repaus, parenchimul este reprezentat prin ductele mamare terminate în funduri de sac acinoase, iar stroma în special prin țesut adipos. Raportul între țesutul adipos și restul mamelei este de 1/1.

Dezvoltarea parenchimului mamar este subordonată în principal hormonilor ovarieni: estrogenii controlează proliferarea ductelor – deci a principalelor elemente parenchimatoase; progesteronul, dezvoltarea ductelor, dar mai ales a acinilor. Estrogenii intervin și în troficitatea stromei: activează circulația, reglează schimburile hidrice, dispunerea țesutului adipos.

Alți factori implicați în dezvoltarea mamelei – prolactina, hormonul de creștere, hormonii tiroidieni, corticostuprarenali etc., sunt doar factori permisivi exprimării efectului hormonilor ovarieni; în afara acestora, ei sunt inactivi.

În schimb, pentru ca hormonii ovarieni să-și poată exercita efectul, la nivelul mamelei trebuie să existe receptori specifici. Aceștia sunt formați genetic. În absența lor, hormonii ovarieni sunt inoperanți.

Etiopatogenia hipoplaziei mamare

Lipsa de dezvoltare normală a glandei mamare poate presupune:

- carența hormonilor ovarieni;
- absența sau pauperitatea receptorilor mamari estro-progesteronici;
- slaba dezvoltare a țesutului adipos.

a. Carența hormonilor ovarieni se produce fie în insuficiențele ovariene primitive, fie în cele secundare.

1. Din cadrul insuficiențelor ovariene primitive fac parte: insuficiențele ovariene congenitale sau disgenetice și cele dobândite.

Insuficiențe ovariene disgenetice:

- disgenezia ovariană pură;
- agenezia ovariană XO – sindromul Turner;
- disgenezia monoovariană;
- ovarele afuncționale;
- ovarele paupere;

Insuficiențe ovariene dobândite:

- sindromul de castrare.

2. Din cadrul insuficiențelor ovariene secundare fac parte:

Insuficiențele ovariene hipotalamo-hipofizare din:

- tumorile hipofizare secretante sau nesecretante;
- insuficiențele hipofizare-funcționale;

– afecțiunile tiroidiene, corticosuprarenale etc.

b. Absența sau pauperitatea receptorilor mamari estro-progestativi.

Disgeneziile ovariene asociază aproape constant insuficiența ovariană cu tulburări de receptivitate mamară: areceptivitate sau receptivitate scăzută. Ambele tulburări – ovariană și mamară – sunt consecința aceleiași tulburări genetice. Ea lezează simultan și organul de informație sexualizată – ovarul – și receptorul său – mamele.

Tulburările de receptivitate mamară pot surveni însă și izolat. Ovariele funcționează normal (cicluri menstruale regulate, dozări de estrogeni și progesteron normale), mamelele însă nu se dezvoltă normal – amastie sau hipomastie. Tulburările de receptivitate pot fi simetrice sau asimetrice, în care caz se produce *anizomastia*.

c. Slaba dezvoltare a țesutului adipos – aproximativ jumătate din structura normală a mamelei este formată din țesut adipos. Se pare că este o grăsime cu anumite particularități, parțial dependente de estrogeni.

Dezvoltarea insuficientă a grăsimii mamele la persoanele slabe reduce mamele doar la parenchimul mamar și poate da impresia de hipotrofie mamară (pseudo-hipotrofie mamară).

Pe baza acestor date sumare putem formula principiile terapeutice călăuzitoare în terapia hipoplaziilor mamare.

Principii terapeutice generale

Dat fiind rolul hormonilor ovarieni și mai ales al estrogenilor în dezvoltarea mamelei, ei devin elementul terapeutic principal al hipoplaziilor mamare. Efectul lor este însă condiționat de receptivitatea glandei. În con-

secință, beneficiază de aportul lor terapeutic numai acele forme de hipoplazie mamară în care receptivitatea mamelei este păstrată. În această categorie intră hipoplaziile mamare din insuficiențele ovariene secundare (hipotalamo-hipofizare, tiroidiene, cortico-suprarenale, de castrare etc.).

- Hipoplaziile mamare din disgeneziile ovariene combină insuficiența ovariană cu tulburarea mamară de receptivitate. În aceste cazuri tratamentul cu estrogeni trebuie încercat și continuat, dar numai în funcție de rezultatele dobândite.

- În hipoplaziile mamare fără insuficiență ovariană, deci exclusiv prin areceptivitate, tratamentul hormonal este illogic și chiar periculos. El nu face decât să supraliciteze o impregnație hormonală deja existentă.

- Aceleași considerente sunt menționate și în cazul pseudohipoplaziilor mamare, hipomastiei cu funcție ovariană normală, cu parenchim mamar normal dezvoltat, dar cu lipsa țesutului adipos. Survin la persoanele care pierd mult în greutate.

Metode și mijloace terapeutice

A. În hipoplaziile mamare cu insuficiență ovariană, indiferent de cauza acesteia – primitivă sau secundară – se face tratament general și local.

a. Tratamentul general se face cu estrogeni și progesteron după schemele expuse (vezi capitolul respectiv).

b. Tratamentul local este cel mai indicat pentru că oferă următoarele avantaje:

- crește concentrația locală a hormonilor eficienți;
- dă posibilitatea unei intervenții directe, *in situ*.

Se pot folosi oncțiuni cu:

Estrogeni naturali în concentrație de

1 mg% – de exemplu: Rp.

Estradiol – 10 mg (4 fiole a 25.000 U.I.)

Lanolină aa 5 g

Vaselina

În formulă, estradiolul poate fi înlocuit cu doze echivalente de *Estrolent* 10 mg (1 fiolă de 10 mg) sau estrogeni de sinteză de tipul *Etinilestradiol* 2 mg (4 tab. de 0,5 mg), hormon de 5-10 ori mai puternic decât produsul natural, sau cu *Sintofofin* 10 mg (2 fiole de 5 mg).

De asemenea, excipientul lanolină-vaselină poate fi înlocuit cu o cantitate corespunzătoare de *Lasonil*, care are avantajul că facilitează absorbția prin piele a estrogenilor datorită hialuronidazei pe care o conține.

B. Plastia chirurgicală – în cazurile de hipotrofie mamară fără șansa de a beneficia de tratamentul hormonal, la insistențe, se poate recomanda corecția plastică, ce constă în aplicarea subtegumentară a unor mamele confecționate din material plastic (silicon, acrilat).

INFERTILITATEA

Infertilitatea este definită ca fiind incapacitatea unui cuplu de a concepe (de a avea produs de concepție) după doi ani de relații sexuale neprotejate, în condiții ambientale, comportamentale și sociomateriale normale.

Sterilitatea este o rezultată care poate incrimina afectarea unuia dintre indivizi, a fiecăruia în parte sau un defect de cuplu.

Pentru asigurarea unei fertilități normale este nevoie de:

- gametogeneză normală;
- vehicularea fiziologică a gameților;
- asigurarea produsului de concepție.

Dezideratele sunt asigurate de integritatea morfofuncțională a axului hipotalamo-hipofizar, a gonadei, a aparatului genital.

Scenariul procreației constă într-o succesiune de evenimente:

- gametogeneză normală;
- integritatea ductelor de vehiculare a spermatozoizilor;
- recepție normală, avantajoasă a spermei în ductele feminine;
- condiții fiziologice care să asigure ascensiunea utilă a spermatozoizilor;
- ovulație ritmică;
- captarea ovulului de către pavilionul tubar;
- fecundarea gameților în treimea externă a trompei, cu formarea oului;

- ou normal genetic;
 - segmentarea normală a oului fecundat;
 - migrarea intratubară a oului, nutriția eficientă a oului în cavitatea uterină, până la nidare;
 - nidație de bună calitate;
 - menținerea corpului galben de sarcină.
- Etiopatogenic, sterilitatea este consecința:
- alterării sau întreruperii gametogenezei;
 - afectării integrității căilor de vehiculare a gameților;
 - interesării dinamicii acuplătorii.

Se poate aprecia că un cuplu este steril dacă nu apare nici o sarcină pe parcursul a doi ani de conviețuire fără folosirea mijloacelor anticoncepționale. Pe parcursul fiecărui ciclu ovulator normal, șansa de sarcină este în jur de 25%, timpul necesar concepției fiind variabil:

Tabelul XVIII

TIMP DE CONVIEȚUIRE	% SARCINĂ
3 luni	57%
6 luni	72%
1 an	95%
2 ani	93%

După 2 ani, șansa de a avea o sarcină scade inițial la 50%, apoi sub 20%.

Bărbații sau femeile care sunt total și definitiv sterili însumează o proporție mică – 5%, în comparație cu frecvența cuplurilor infertile, de 10-15%.

Etiopatogenie

Cauzele infertilității pot fi divizate în patru categorii majore:

- de origine feminină;
- de origine masculină;
- de origine mixtă;
- de cauza neexplicată.

Aproximativ 40% dintre cazuri sunt datorate factorului feminin, 40% celui masculin, iar în 2-15% nu se poate pune un diagnostic nici după o investigare completă. La 35% dintre pacienți, infertilitatea are cauze multiple. Factorii masculini includ scăderea producerii și a motilității spermatozoizilor, creșterea producției de spermatozoizi anormali, obstrucția ductelor seminifere, anomalități de ejaculare sau factorii imunologici. La femei, tulburările de ovulație reprezintă 30% dintre cauzele infertilității, factorii pelvini (boli tubare, uterine, cervicale și endometrioza) reprezintă 50% dintre cauze, iar factorii imunologici sunt implicați în 5% dintre cazurile de infertilitate feminină; la 10-15% dintre femei nu poate fi găsită însă nici o cauză de infertilitate.

Cauze ale infertilității de cuplu care țin de factorul masculin pot fi:

- Genetice: deleția uneia sau mai multor gene de pe cromozomul Y, cu insuficiența spermatogenezei;
 - sindromul Klinefelter;
- Congenitale:
 - criptorhidia;
 - absența congenitală a vaselor deferente, având ca urmare azoospermia;
 - sindromul Kartagener-Young al cililor imobili;
 - fibroza chistică;

- Endocrine: insuficiența testiculară primară sau secundară;

- Chirurgicale: intervenții cu abord la nivel pelvin sau retroperitoneal, operații ale vezicii urinare sau herniorafii, în care se poate produce afectarea iatrogenă a căilor spermatiche sau disfuncții ejaculatorii; vasectomie;

- imunologice: în cadrul bolilor autoimune;

- boli sistemice: diabet zaharat; scleroza multiplă;

- expuneri la diverse substanțe: medicamente, în special citostaticele;

- droguri;

- toxice (fumat);

- alte cauze:

- traumatisme și torsiunea de testicul;

- inflamații ale tractului urinar inferior;

- disfuncție erectilă;

- expunerea scrotului la temperaturi crescute;

- obiceiuri de viață și obiceiuri sexuale;

Cauze ale infertilității de cuplu care țin de factorul feminin:

- absența ovulației (anovulația cronică);

- vârsta;

- factorii pelvini (boli tubare, uterine, cervicale și endometrioza);

- boli transmisibile pe cale sexuală;

- cauze imune;

- cauze neexplicate.

Anovulația, definită ca lipsa ovulației spontane la femeia ale cărei ovare conțin foliculi, poate fi împărțită în:

- anovulație cronică cu estrogeni prezenți;

- anovulație cronică cu estrogeni absenți.

1. *Anovulația cronică cu estrogeni prezenți* apare la femeile cu producție aciclică de estrogeni, în principal extraglandulară (prin aro-

matizare periferică a androgenilor), estrogeni care pot influența axul hipotalamo-hipofizar.

Cauzele anovulației cronice cu estrogeni prezenți sunt:

- sindromul ovarelor polichistice;
- bolile adrenale (sindrom Cushing, sindrom adrenogenital congenital cu debut tardiv);
- bolile tiroidiene (hipo- sau hipertiroidism);
- tumori ovariene (granuloase sau tecale, teratoame).

2. *Anovulația cronică cu estrogeni absenți* apare în toate hipogonadismele hipogonadotropice din:

- boli hipotalamice:

a) sindrom Kalmann (tulburare a formării neuronilor secretanți de GnRH);

b) tumori hipotalamice (craniofaringiom, hamartom, germinom, teratom, metastaze);

c) granuloame (TBC, sarcoidoză);

d) infecții (meningită, encefalită);

e) boli cronice debilitante (insuficiență renală cronică, SIDA, neoplazii, sindroame de malabsorbție);

f) funcțional: după stres, asociat dietei hipocalorice sau malnutriției, după eforturi fizice accentuate, psihologic (anorexie nervoasă, bulimie nervoasă);

g) idiopatic.

- boli hipofizare:

a) tumori secretante sau nesecretante;

b) alte procese înlocuitoare de spațiu (empty sella, granuloame, anevrism de arteră carotidă);

c) sindromul Sheehan;

d) hiperprolactinemii (neasociate cu prolactinomul).

Investigarea cuplului infertil, după efectuarea anamnezei și un examen clinic trebuie să includă:

- spermograma;
- teste care atestă prezența ovulației:
 - curba temperaturii bazale bifazice (cu creștere după ovulație);
 - frotiul citovaginal cu indice acidofil de 50% în ziua a 14-a a ciclului menstrual;
 - examenul mucusului cervical (fenomenul de ferigă preovulatoriu și scăderea filanței postovulatoriu);
 - biopsia de endometru – cu modificări secretorii ale glandelor endometriale în ziua a 21-a a ciclului;
 - progesteron seric în ziua a 21-a a ciclului (10 ng/ml) sau CPG (peste 4 mg/24 ore);
 - evaluare ecografică a evoluției foliculului.

La aceste investigații se adaugă histerosalpingografia (pentru demonstrarea permeabilității tractului genital feminin), testul postcoital (care explorează capacitatea spermatozoidilor de a penetra mucusul cervical) și, eventual, teste imunologice și bacteriologice.

Tratamentul sterilității feminine

Terapia sterilității feminine este complexă, cu adresabilitate multiplă și realizată prin îmbinarea manevrelor specifice ale diversilor specialiști: ginecolog, endocrinolog, nutriționist, psiholog etc.

Tratamentul urmărește:

- reabilitarea morfologică, chirurgicală a anomaliilor tronsonului genital: a malformațiilor vulvo-vaginale, a celor uterine, a sinechiilor, repermeabilizarea tubară etc.; manevrele chirurgicale sunt indicate când procesul de gametogeneză este normal;

- atenuarea sau vindecarea patologiei inflamatoare microbiene (în special a celei gonococice sau tuberculoase) și/sau parazitare, prin uzitarea antibioticelor, anti-inflamatoarelor steroide sau nesteroidice, vaccinurilor polimicrobiene, antimicotice etc.;
- prelucrarea chimică și/sau hormonală a receptorilor genitali care să permită o excursie eficientă a spermatozoizilor și totodată capacitarea lor – alcalinizarea vaginală în aciditățile excesive, folosirea preovulatorie a estrogenilor, în special a estriolului, în deficitul sau absența gherei cervicale, în tulburările trofice vaginale sau displaziile de col;
- ameliorarea sau anularea hipoplaziilor uterine prin tratament substitutiv estrogenic, timp de 6-12 luni;
- tonificarea tractului genital prin tratamente fizioterapice sau balneare, motivate de efectul lor antiinflamator, stimulat, hormonal, de ameliorare a circulației locale, stenizant general;
- tratarea patologiei estrogen-dependente cu implicații în sterilitate – endometrioza, în special cea tubară – prin antiestrogeni, LRH și/sau agoniștii săi;
- prevenirea, tratarea și echilibrarea patologiei asociate, a tulburărilor de nutriție (obezitate, diabet), a intoxicațiilor cronice, a iradierilor etc.;
- crearea confortului psihic și social legat de actul sexual și de dorința de procreare;
- fertilizarea *in vivo* sau *in vitro* în patologia nerezolvabilă medico-chirurgicală, în suferința sau absența oviductelor, în prezența anticorpilor antispermatici, în suferințele ovariene etc.

Terapia specific endocrină, cea pe care o vom trata pe larg, se adresează în special patologiei ce interferează procesul normal al ovulației.

Ovulația fiziologică (fig. 187) necesită prezența unui echilibru stabil, dinamic și eficient al tuturor sistemelor ce intervin în coordonarea menstriei: axul hipotalamo-hipofizar (secreția de LRH și jocul gonadostimulinelor FSH și LH), sistemul de *feedback* (în secreția de estradiol), integritatea morfologică și funcțională a ovarului.

Orice deficiență de funcționalitate a eșafodului, factori care modifică ciclicitatea hipotalamusului anterior, tonicitatea ariei mediale a diencefalului, mecanismul de conexiune inversă, secreția de estradiol năruie cu ușurință întregul sistem, numitorul comun fiind *anovulația*, deci sterilitatea.

Metode și mijloace terapeutice

Scopul tuturor schemelor terapeutice este inducerea ovulației, deci stimularea directă sau indirectă a factorilor săi declanșanți.

Gonadotrophin Releasing Hormone (LRH)

LH-ul hipofizar prezintă două *pool*-uri, un *pool* de sinteză și stocare și un *pool* de eliberare. Efectul LRH-ului se manifestă stimulat asupra acestor *pool*-uri, dar în special și constant asupra deplasării LH-ului de la *pool*-ul de sinteză spre cel de eliberare. Acest efect, numit *self priming effect* (controlul efectului de amorsare), nu se realizează decât în caz de impregnare estrogenică crescută, care stimulează preovulatoriu LRH-ul și este responsabil de *pic*-ul ovulator de LH și FSH.

Inducerea ovulației de către LRH sau agoniștii săi necesită un mod de administrare pulsatil, care copiază situația fiziologică ce stimulează susținut secreția hipofizară. Trebuie

reținut că administrarea continuă are efect antagonist.

Administrarea se face subcutanat sau intravenos, prin uzitarea unei pompe pulsatile, a 1 până la 10 mg LRH la interval de 69-120 de minute. Induce ovulația în amenoreile din disfuncțiile hipotalamice.

Tratamentul este asigurat adesea cu administrare prealabilă de estrogeni și/sau însoțită de gonadotrofine de menopauză.

Gonadotrofine (HMG și HCG)

Acționează substitutiv, imitând mecanismul fiziologic endogen gonadotrop de inducere a ovulației.

Principiul metodei constă în stimularea foliculilor ovarieni cu preparate preponderent FSH, ce va duce la maturizarea lor completă, iar declanșarea ovulației se va realiza cu preparate preponderent LH.

Produsele cele mai uzitate pentru efect FSH-like sunt: HMG-ul (gonadotrofina umană în menopauză), un flacon HMG – *Humegon* – *Pergonal* conținând FSH și LH în raport de $1/1 = 75$ U.I. – FSH recombinat (*Poregon*). Ca preparat LH-like se folosește HCG-ul, un flacon HCG – *Pregnyl* sau *Prolan* conținând 500-1000-1 500 U.I.).

Terapia cu gonadotropi se face secvențial. Se începe cu administrarea de FSH 75-150 U.I., în plină amenoree sau din a 5-a zi a ciclului. Doza poate fi progresiv crescută, direct proporțional cu răspunsul ovarian (3 până la 10 doze), urmărindu-se maturizarea foliculilor în timp fiziologic, cca 10-12 zile (prin examen ecografic repetat).

În momentul în care foliculul de Graaf s-a maturizat, se intervine cu administrarea de produse LH exogen pentru a realiza *pic*-ul necesar inducției pantei ovulare, în doză unică sau repetată în 3 prize – în total 9 000 U.I./zi.

Estrogenii

S-a demonstrat că estrogenii pot declanșa ovulația prin acțiune fie la nivelul ovarului, crescând sensibilitatea foliculului de Graaf la FSH-ul endogen, permițând maturizarea sa și deci creșterea secreției de estrogeni, fie la nivelul axului hipotalamo-hipofizar, determinând *pic*-ul de LH.

Estrogenoterapia necesită o hipofiză integrală morfofuncțional, capabilă să răspundă la stimuli hipotalamici induși.

Citratul de clomifen

Reprezintă terapeutică majoră de inducție a ovulației, singur sau asociat cu gonadotrofine HMG și/sau HCG. Își exercită efectul de inducție a ovulației prin competiție cu estradiolul la nivelul receptorilor hipotalamici și hipofizari, inhibând efectul frenator al estradiolului.

Rezultă într-un prim timp o eliberare esențială de FSH și LH endogen, numită *pic*-ul *clomifenic*, observată a 3-a sau a 4-a zi de tratament. Acest *pic* de FSH și LH permite creșterea foliculară, însoțită de ascensiunea rapidă a nivelurilor de estradiol, care va induce într-un al doilea timp *pic*-ul preovulatoriu de gonadotrofine.

Deci citratul de clomifen nu face decât să stimuleze axul hipotalamo-hipofizar ce va permite creșterea foliculară, care în a doua fază va deveni autonomă.

Apare deci clar că citratul de clomifen nu poate să acționeze decât în cazul impregnării estrogenice suficiente și a unei bune funcționări a *feedback*-ului pozitiv al estrogenilor, necesare obținerii ovulației.

Se pare că are și o acțiune primară asupra ovarului, stimulând steroidogeneza și totodată conversia androstendionului în estradiol și estriol.

În tratamentul cu clomifen trebuie respectați următorii parametri:

- doza zilnică maximă = 200 mg;
- durata maximă a terapiei per ciclu = 10 zile;
- doza maximă per ciclu = 1 000 mg;
- durata maximă a tratamentului = 6 cicluri.

Produse comerciale:

Clomid – tablete a 50 mg

Clostilbegyt – tablete a 50 mg.

Cel mai uzitat mod de administrare este cel din schema lui Jones și Kemperer; începând cu ziua a 5-a a ciclului menstrual (spontan sau după progesteron), timp de 5 zile, câte 1 tab. Dacă după primele trei cicluri de tratament nu se produce ovulația, doza este crescută la 100, 150, 200 mg zilnic. Fiecare nouă doză este administrată câte 2 sau 3 cicluri.

Asocierea tratamentului clomifenic cu gonadotropi și/sau inhibiția cu dexametazonă are următoarele motivații:

- asocierea cu HCG își are logica în *pic*-ul de LH insuficient. Se administrează la femeile care, după tratament cu clomifen, nu au prezentat ovulație;
- asocierea cu HMG – clomifenul crește sensibilitatea la HMG a femeilor cu anovulație, astfel scade doza și durata de administrare a acestuia;
- asocierea cu HMG și HCG – indicată în lipsa de răspuns la clomifen sau clomifen + HCG. Acționează prin dublă stimulare a FSH-ului și LH-ul endogen și prin acțiune directă exogenă;
- asocierea cu inhibiția cu dexametazonă în hiperandrogenia predominant adrenală.

Ciclofenilul

Are structură asemănătoare cu a clomifenului și acționează:

- pe ovar, accentuând receptivitatea la gonadotrofine;
- pe hipotalamus, crescând eliberarea de LRH și, consecutiv, pe cea de gonadotrofine (FSH și LH).

Schema uzitată constă în administrarea a 3 x 200 mg/zi, din ziua a 5-a a ciclului, timp de 5 zile, cu rezultate pozitive în primele 3 luni de tratament.

Preparate comerciale:

Fertodur – tablete a 200 mg

Sexovid – tablete a 200 mg.

Progesteronul și progestativele de sinteză

Administrarea progesteronului este justificată terapeutic de:

- ideea facilitării inițiale a ovulației;
- rolul în menținerea sarcinii la femeile cu insuficiență luteală, prin efectul său de „suplimentare luteală”.

Combinațiile estro-progesteronice determină creșterea ratei fecundității în lunile ce succedă întreruperea tratamentului, printr-un efect major de *rebound* hipotalamo-hipofizar.

*

Prezentăm câteva modele terapeutice de stimulare a ovulației, ținând seama de frecvența morbidității însoțită de sterilitate, excluzând sterilitățile cauzate de hiperprolactinemie și/sau de hiperandrogenie.

a. În amenoreea cu tulburări majore de ovulație este necesară, bineînțeles, monitorizarea bolnavelor (examen ginecologic, temperatura bazală, gleră cervicală, examen citovaginal, dozări hormonale etc.).

Schema terapeutică aleasă va ține seama de răspunsul la testul cu progestative.

Răspunsul pozitiv denotă o impregnare estrogenică suficientă și este recomandată inducția ovulației prin citrat de clomifen în

doze de 50-100 mg/zi (1-2 tab.) între a 3-a și a 7-a zi a ciclului.

Se mai pot adăuga estrogeni în doze mici (fie etinilestradiol 0,02-0,05 mg, fie estriol 10 mg) – între a 8-a și a 15-a zi a ciclului, cu efect benefic în special asupra glerei cervicale (cu rol în capacitatea spermatozoizilor).

Adăugarea de gonadotrofine corionice – LH-like (*Pregnyl* sau *Prolan*) – este necesară în a doua parte a ciclului, dacă sunt argumente despre insuficiența corpului galben obținut. Administrăm câte 5 000 U.I. HCG, în ziua a 15-a și a 18-a a ciclului.

Acest model terapeutic se poate folosi în două perioade, câte trei luni, cu o pauză între ele de aproximativ două luni.

În caz de eșec sau dacă testul la progesterone este negativ, schema terapeutică devine greoaie, variabilă, ținând seama de susceptibilitatea individuală diferită.

Propunem următoarea schemă:

- injectarea a câte 2 fiole pe zi de HMG (*Humegon* sau *Perganol*) ori FSH recombinat (*Puregon*) i.m., din a 3-a până în a 8-a zi a ciclului, indus estrogenic-progesteronic;
- în a 8-a / a 9-a zi este necesar un bilanț clinic, biologic și hormonal care să aprecieze glera cervicală, talia ovarului, dozarea nivelurilor de estradiol (prin metode rapide); în funcție de aceste rezultate, se vor adopta dozele următoare:
- dacă nivelurile de estradiol sunt deficitare, se va prelungi stimularea ovulației cu repetarea administrării de HMG din a 11-a până în a 13-a zi, refăcându-se bilanțul investigațiilor; scopul acestei terapii este de a obține o gleră de bună calitate (abundentă, fi-

lantă, clară, cristalizată) și de a se realiza o creștere fiziologică a ovarului, secreția de estradiol situându-se la un optimum cuprins între 300 și 1500 pg/ml; este necesară și explorarea ecografică a ovarului, pentru a aprecia dacă nivelul estradiolului este rezultatul creșterii unui singur folicul care a ajuns la talia convenabilă ovulației, 20-25 mm, sau se datorează creșterii mai multor foliculi;

- dacă estradiolul descrește timpuriu, se poate administra HCG 5 000 U.I. în a 15-a / a 17-a zi a ciclului.

b. În ciclurile cu faza luteală scurtă – ciclurile cu ritmicitate redusă, între 22 și 23 de zile, și cu un platou termic mai mic de 10 zile, sunt consecința unei faze luteale scurte și se datorează unei insuficiențe de FSH în faza foliculară și unui nivel de estradiol deficitar în faza preovulatorie, fapt atestat și de calitatea glerei cervicale. Din contră, se pare că *pic-ul* de LH este normal.

În aceste cazuri se propune tratamentul cu *Clomifen* în doză de 50-100 mg/zi, din a 3-a până în a 7-a zi a ciclului, pentru a determina o foliculogeneză eficientă. Se vor adăuga estrogeni din a 8-a până în a 15-a zi a ciclului, pentru a combate efectul antigleră. Durata este de 3 cicluri. În caz de eșec, se recurge la HMG (*Humegon*) 75-100 U.I., din a 6-a până în a 11-a zi a ciclului, cu un bilanț al glerei, taliei ovarului și al estradiolului în a 12-a zi.

c. În ciclurile cu corp galben inadecvat, ciclurile menstruale sunt anarhice, între 25 și 160 de zile, cu un platou termic de peste 10 zile, dar cu niveluri de progesteron permanent subnormale.

Fiziopatologia corpului galben inadecvat rămâne obscură; s-a evidențiat insuficiența

FSH-ului în faza preovulatorie, dar cu estradiol preovulatoriu și LH normale. Se presupune calitatea deficitară a corpului galben format.

Terapeutic, se propun două alternative:

- gonadotrofine corionice exogene 5 000 U.I. în a 2-a, a 5-a și a 8-a zi a platoului termic;
- clomifen asociat cu estrogeni pentru a stimula foliculogeneza (*clomifen* 50-100 mg din a 3-a până în a 7-a zi a ciclului + etinilestradiol 0,050 mg din a 8-a până în a 15-a zi), urmat de administrarea de gonadotrofine corionice 50 000 U.I. în a 2-a, a 5-a și a 8-a zi a platonului termic (la 72 de ore).

*

La schemele terapeutice enumerate se vor adăuga metodele și mijloacele specifice unor maladii care induc sterilitate prin alte mecanisme: hiperprolactinemie, androgenizare, tulburări metabolice etc. (vezi capitolele respective):

- folosirea antiandrogenilor (cyproteron acetat), a combinațiilor antiandrogeni/estrogeni (cyproteron acetat + etinilestradiol), decorticarea și rezecția parțială a ovarului în ovarele polichistice virilizante;
- uzitarea corticoterapiei în hiperandrogenia corticosuprarenală congenitală sau dobândită;
- bromergocriptina sau derivații de L-DOPA cu rol inhibitor al secreției de prolactină și stimulator al secreției ciclice a gonadotrofinelor hipofizare, cu inducția ovulației;
- hormoni tiroidieni în insuficiențele tiroidiene ce se asociază cu sterilitatea, tulburări de ciclu și de troficitate a tractului genital;
- în tulburările metabolice severe: diabet, obezitate, malnutriție, tratamentul bolii de bază poate reglementa statusul funcțional al axului afectat reproducției.

PARTEA A III-A

ÎNDREPTAR DE INVESTIGAȚII ÎN ENDOCRINOLOGIE

ACTH – Hormonul adrenocorticotrop hipofizar

Concentrația plasmatică de ACTH este variabilă; recunoaște ritm circadian și modificări de stres.

- Valori normale bazale (RIA)
 - în medie 20 pg/ml;
 - cu variații între 2 și 90 pg/ml;
 - 2/3 din secreție diurn – ora 8;
 - 1/3 din secreție nocturn – după ora 18 (F. Girard, 1977).
- Valori crescute în:
 - stres;
 - insuficiența corticosuprarenală primară dobândită (prin distrucția morfologică a glandei);
 - boala Cushing (adenom bazofil hipofizar cu hiperplazie corticosuprarenală bilaterală);
 - hipercorticism prin exces hipotalamic de CRF;
 - hiperplazie congenitală cortico-suprarenală (prin defecte enzimatice);
- Valori excesive în:
 - secreția de ACTH din formațiuni ectopice paraneoplazice (bronșice, pancreatice, timice etc.) nu prezintă variații circadiene;

– suprarenalectomia bilaterală cu adenom hipofizar reactiv (sindrom Nelson).

- Valori scăzute în:
 - tumori corticosuprenale (maligne și benigne hipersecretante de cortizol) cu dispariția ritmului circadian;
 - insuficiențele hipotalamo-hipofizare globale sau parțiale;
 - corticoterapia prelungită.
- Menționăm, de asemenea:
 - pierderea ritmului circadian al secreției de ACTH în sindromul Cushing prin leziune adrenală primară tumorală;
 - cromatografia de ACTH arată exces de normo-ACTH în adenomul bazofil hipofizar și de *big*-ACTH în tumorile ectopice.

Teste dinamice – recunosc drept mecanism și interpretare adrenostatul (fig. 187).

A. Testul de stimulare la ACTH (testul Thorn)

Cercetează capacitatea secretoare a CSR în condițiile unui aport suplimentar de ACTH natural sau sintetic (se folosește testul Cortrosyn sau Synacthen *retard*, 1 mg i.m.) și face diagnosticul diferențial al formelor de insuficiență corticosuprarenală, prin leziune hipotalamo-hipofizară sau leziune primară corticosuprarenală:

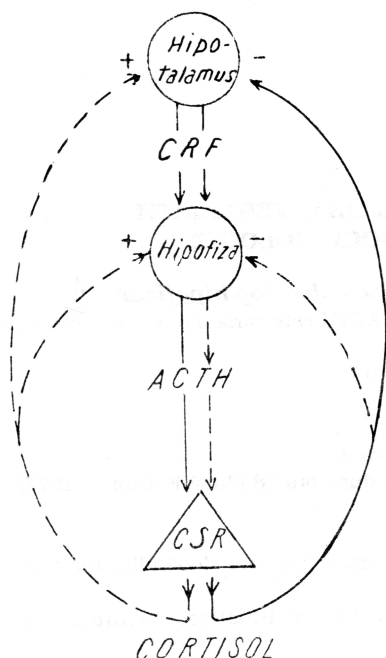


Fig. 187. Adrenostatul:
 - - - cantitate crescută;
 — cantitate scăzută.

În mod normal, se dozează 17 Cs, 17 OH și cortisol plasmatic înainte și după stimularea cu ACTH. Răspunsul pozitiv situează valorile de bază la o creștere aproximativă de 3-4 ori.

- Răspunsul pozitiv în:
 - subiect normal;
 - hipercorticismul hiperplazic;
 - hiperplazia congenitală virilizantă, cu creșterea 17 Cs și a fracțiunilor dependente de ACTH (fără 17 OH și cortisol);
 - în insuficiența corticosuprarenală secundară prin leziune hipofizară sau hipotalamică (adesea necesită prelungirea stimulării pentru refacerea trofică adrenală);
 - în atrofia adrenală prin corticoterapie prelungită (de asemenea, stimularea cu ACTH necesită o perioadă mai lungă).

- Răspuns negativ în:
 - insuficiența CSR cronică primară (boala Addison) cu următoarele posibilități de răspuns:
 - a) valori asemănătoare celor bazale (rezerve minime);
 - b) valori scăzute față de cele bazale (rezerve absente);
 - c) creșteri minime în primele 24 de ore, cu scăderea în orele următoare (rezerve insuficiente);
 - sindromul suprarenometabolic tumoral (independență funcțională).

B. Testul la Metopiron (SU 4885 CIBA)

Explorează integritatea axului hipotalamo-hipofizar (rezervele de ACTH) în condițiile normalității morfologice a CSR.

Metopironul este inhibitor al 11 beta-hidroxilazei care transformă compusul S (11-dezoxicortizol) în cortisol.

Blocarea secreției de cortisol provoacă defrenarea secreției de ACTH și o brutală eliberare a sa, ce stimulează sinteza precursorilor cortisolici (compus S); creșterea masivă evidențiată prin valorile excesive de corticoizi Porter-Silber (17 OH-Cs), dozați urinar.

- Răspuns pozitiv în:
 - hipercorticismul hiperplazic (boala Cushing) – creștere până la 200-300% față de valorile bazale.
- Răspuns diminuat (mediu) în:
 - insuficiența hipofizară secundară;
 - adenoamele somatotrope (normal sau exagerat);
 - adenoame prolactinice.
- Răspuns negativ în:
 - insuficiența hipofizară primară;
 - insuficiența CSR primară;
 - hipercorticismul tumoral (carcinomul adrenal și poliadenomatoza adrenală);
 - craniofaringiom.

C. Testul la lysin-vasopresină (LVP)

Provoacă eliberarea de ACTH endogen și permite verificarea integrității hipofizare. Pune diagnosticul de localizare a leziunii în insuficiența hipotalamo-hipofizară. Se dozează cortizolul înainte și la o oră după administrarea i.m. a 10 UI de LVP.

- Răspuns normal:
 - creșterea cu 10 μ g/100 ml a cortisolului plasmatic față de valoarea de bază.
- Răspuns nul în:
 - insuficiența hipofizară.
- Răspuns pozitiv în:
 - insuficiența hipotalamică (integritate morfofuncțională a hipofizei);
 - sindrom Nelson (după suprarenalectomie) – valori forte.

D. Alte teste de stimulare a ACTH-ului

Au la bază răspunsul hipofizar la stres prin declanșarea la nivel hipotalamic a factorului excito-secretor al corticotrofinei.

Testul la insulină – i.v. 0,10 la 0,15 u/kg – declanșează hipoglicemie importantă, antrenând reacția la nivelul axei hipotalamo-hipofizo-adrenală. Testul trebuie făcut cu grijă, în special la copii, la care toleranța cerebrală la hipoglicemie este mică.

Testul la pirogeni – induce la o reacție forte, hipertermică, cu frison, stres, răspuns prompt hipotalamo-hipofizar.

Ambele teste sunt contraindicate în insuficiența hipofizară majoră și se fac doar prin internare într-un serviciu medical.

Testul la CRH – determină eliberarea ACTH-ului hipofizar; se poate folosi în locul celorlalte teste de stimulare, fiind mai specific, diferențiind etiologia secundară de cea terțiară a hipercorticismului (se poate folosi în locul testului de stimulare cu ACTH pentru confirmarea hipercorticismului primar). Se poate

folosi pentru diferențierea formelor de hipercorticism: forma dependentă de ACTH-ul hipofizar (boala Cushing) răspunde pozitiv la stimulare, în timp ce formele independente de ACTH-ul hipofizar nu răspund. Testul standard se realizează cu CRH ovin sau uman (de sinteză), în doză de 1mg/kg corp. Administrarea de CRH determină, totodată, eliberarea de POMC.

E. Testul de supresie cu Dexametazonă

Se bazează pe capacitatea cortisolului de a produce frenaj hipotalamic – pe corticoliberină – și hipofizar – pe ACTH – și consecutiv scăderea secreției corticosuprenale. Se dozează înainte și după probă 17 Cs, 17 OH, cortizolul plasmatic, 17 Cs – 3 fracțiuni.

Se folosesc următoarele doze:

a. 2 mg Dexametazonă x 2 zile (pentru screening-ul hipercorticismului se poate folosi și doza de 1mg administrată la ora 23 – testul *overnight* – cu aceeași semnificație și valoare diagnostică precum testul de 2 mg x 2 zile).

- Răspuns pozitiv:
 - subiectul normal;
 - hipercorticismul reactiv;
 - pseudocushingul alcoolic.

b. 8 mg Dexametazonă x 2 zile

- Răspuns pozitiv în:
 - hipercorticismul hiperplazic (ACTH hipofizar-dependent);
 - hiperplazia congenitală (enzimatică) (17 Cs și fracțiunile dependente de ACTH);
 - virilismele primare (fracțiunile cromatografice de origine adrenală).
- Răspuns negativ în:
 - hipercorticismul primar adrenal tumoral;
 - hipercorticismul hiperplazic paraneolazic (prin ACTH ectopic).

c. Testul rapid de supresie *overnight* cu administrarea la ora 24 a 1 mg Dexametazonă și măsurarea cortizolului plasmatic la ora 8 a.m.

- Răspuns pozitiv:
 - subiectul normal;
 - hipercorticismul reactiv.

Artefacte în răspunsul probelor de supresie pot fi induse de unele medicamente ca: spironolactona și acetatul de cyproteron (prezintă aceeași fluorescență), estrogenii sau sarcina (cresc globulinele care leagă cortizolul), Fenitoinul (induce creșterea enzimelor hepatice, cu metabolizare rapidă a Dexametazonei).

ARP – Activitatea reninei plasmatice

Evaluarea ARP constituie un criteriu de apreciere a sistemului renină-angiotensină în plasmă, în hipertensiunea arterială de diverse cauze.

Constă în dozarea RIA a cantității de angiotensină produsă pe unitatea de volum și timp în condițiile bilanțului sodic echilibrat și incubare la 37°.

Rezultatele se raportează la valoarea normală stabilită de laboratorul respectiv. În ortostatism valorile sunt de 2–3 ori mai mari decât în clinostatism.

- ARP crește în:
 - bilanț sodic negativ (regim fără sare);
 - hipertensiune arterială prin nefro-angioscleroză;
 - hipertensiune arterială prin tumori secretante de renină;
 - hipertensiune arterială renovasculară;
 - sindromul Bartter-Schwartz (SIADH paraneoplazic);
 - insuficiență cardiacă, ciroza hepatică.

- ARP scade în:
 - hiperaldosteronismul primar (sindrom Conn). În acest caz nu crește nici în ortostatism.

Aldosteronul și metabolii săi

Dozarea lor permite aprecierea funcției mineralocorticoide a suprarenalei.

Prezintă variații mari și de aceea necesită dozări repetate, succesive, pentru a se obține rezultate semnificative: la subiectul culcat, după două ore de ortostatism, după administrarea de sare (dacă nu sunt contraindicații).

- Normal, valoarea aldosteronului plasmatic, raportată la „normalul” *kit*-ului folosit, se situează în jurul următoarelor valori:

- bărbat: 116 (57-224) pg/ml;
- femeie: 33 (5-66) pg/ml;
- în clinostatism, crește în ortostatism și scade apreciabil după administrarea de sare.

- Valori excesive:
 - sindromul Conn (hiperaldosteronismul primar) atât în clino-, cât și în ortostatism; nu scad după administrarea de sare.

- Valori crescute:
 - hiperaldosteronismul secundar din: insuficiența cardiacă, ciroză, administrarea de diuretice, laxative post-operatorii etc.;
 - sindromul suprarenometabolic tumoral sau hiperplazic.

- Valori scăzute:
 - maladia Addison;
 - perfuzia unor cantități mari de soluție hipertonică de glucoză și sare;
 - hiperplazia congenitală suprarenală cu pierdere de sare (deficit sever de 21-hidroxilază).

Urinar, se poate doza aldosteronul și tetrahidroaldosteronul (THA), principalul său metabolit, în volum total pe 24 de ore.

- Valori normale urinare:
 - aldostenuria: 5–20 $\mu\text{g}/24$ de ore în bilanț sodic echilibrat;
 - tetrahidroaldosteronul (THA): 40–60 $\mu\text{g}/24$ de ore.

Anticorpui antitiroidieni

Se pun în evidență anticorpui: antitireoglobulinici, antimicrozomiali, antiperoxidază (ATPO), anticoloidali și antinucleari. Anticorpui antitiroidieni sunt crescuți în toate afecțiunile tiroidiene de cauză autoimună și nu sunt specifici pentru o anumită afecțiune tiroidiană.

Metodele folosite sunt diverse: hemaglutinare cu hematii tanate, precipitare în gel, imunofluorescență indirectă, fixarea complementului etc.

- Titrul crescut:
 - tiroidite cronice (Hashimoto): > 90%;
 - unele cazuri de mixedem al adultului: 80–90%;
 - boala Graves-Basedow: 70–80%;
 - foarte rar în cancerul corpului tiroid.

Poate fi asociat cu prezența altor anticorpui: antisuiprarenali, antipancreatici, antiparatiroidieni, antigastriici, care pledează pentru un sindrom de insuficiență poliglandulară autoimună de tip II (sindromul Schmidt).

Biopsia testiculară

Metodă eficientă de apreciere a alterărilor tubulare, a secvențelor filmului spermatogenic și a interstițiului testicular.

- Stabilește diagnosticul diferențial între sterilitatea masculină prin tulburări ale spermatogenezei, indiferent de etiologie, și cea prin afectarea ductelor de eliminare prin obstruare.

- Indică și în diagnosticul hipoorhitei de origine genetică (de exemplu, sindromul Klinefelter), unde biopsia și cariotipul sunt patognomonice.

- Evidențiază:
 - îngroșarea membranei bazale a tubilor;
 - sclerozohialinoza tubilor seminiferi;
 - azoospermia.

Biopsia tiroidiană (cu ac fin)

Tehnică utilă pentru diagnosticul diferențial al tumorilor maligne sau benigne și al formelor clinice de tiroidită cronică.

Precizia diagnosticului este de aproximativ 90%.

Practicarea biopsiei tiroidiene reduce substanțial intervențiile chirurgicale pentru leziunile benigne. Puncția biopsică este incriminată în diseminarea leziunii maligne și/sau apariția hemoragiilor.

Cariotipul

Studiază numărul și morfologia cromozomilor.

Cariotipul uman are 46 de cromozomi: 22 de perechi de autozomi și 2 gonozomi sau cromozomi de sex.

- Normal:
 - sex feminin 46, XX (fig. 188A);
 - sex masculin 46, XY.
- În patologia endocrină, în speță în cea gonadică, modificările cantitative sau calitative interesează aproape în exclusivitate gonozomii și se pot caracteriza prin:

- minus gonozomial – XO – sindromul Turner;
- plus gonozomial – XXX – superfemela (fig. 188 B), XXY – sindromul Klinefelter;
- asocieri gonozomiale – linii normale cu linii patologice XO/XX, XO/XY etc. sau mai multe linii alterate XXY/XXXXY, XYY/XXXXY etc.;
- modificări de formă – deleții, translocatii etc.

Catecolaminele și metaboliții lor

Estimează secreția medulosuprarenalei, permițând confirmarea sau infirmarea diagnosticului de feocromocitom.

În săptămâna care precedă dozarea se exclude terapia cu alfametildopa, rezerpină,

clorpromazină, IMAO, guanetidină, regitină, diuretice, medicamente cu fluor etc.

- Valori normale: plasmatice urinare
 - adrenalina (A): 0,30-0,50 mg/l, 4-9 μg/24 de ore;
 - noradrenalina (NA) 1,50-2,50 mg/l, 10-50 μg/24 de ore.
- Valori crescute:
 - noradrenalina crescută și adrenalina normală sugerează originea extrasuprarenală a sursei de catecoli;
 - noradrenalina și adrenalina proporțional crescute pledează în favoarea localizării suprarenale a feocromocitomului.

Produsul final de metabolizare a catecolilor este acidul vanil-mandelic (VMA). Pentru efectuarea dozării trebuie în prealabil să se elimine sursele de vanilină din alimentație.

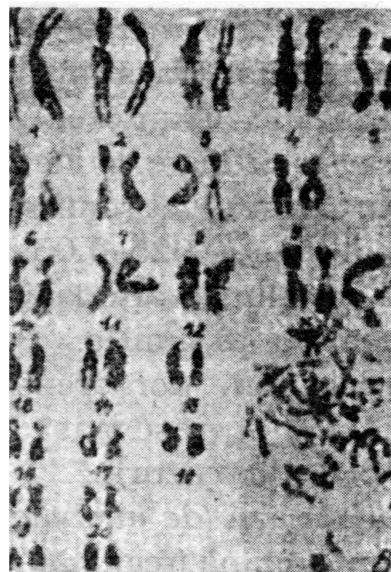


Fig. 188. A. Cariotip normal feminin: 44A – XX; B. Cariotip superfemelă 44A – XXX.

Valorile normale: 1,7 mg/24 de ore.

Valorile superioare limitei de 7 mg/24 de ore, obținute în mod repetat, constituie un argument pentru feocromocitom sau neuroblastom.

Dozarea derivaților metoxilați ai catecolaminelor – metadrenalina și normetadrenalina – în bloc sau separat, reprezintă un test de mare acuratețe, cu atât mai mult cu cât excreția derivaților metoxilați rămâne patologică și în afara crizelor hipertensive.

Valori normale:

– normetadrenalina + metadrenalina →
200-900 μg/24 de ore.

Teste dinamice

a. Testele de provocare (de stimulare) urmăresc obținerea unui răspuns hipertensiv la subiecții normotensivi cu hipertensiune arterială paroxistică în antecedente, prin descărcări de catecolamine. Practicarea acestor teste se face cu precauție.

- Se preferă testul la tiramină (0,25–1 mg) sau glucagon (1 mg i.v.) celui cu histamină (0,025-0,05 mg i.v.), care este foarte brutal.

În medie, tensiunea arterială sistolică crește cu 60-80 mmHg și cea diastolică, cu 40 mmHg.

În feocromocitom, noradrenalina și adrenalina, normetanefrina, metanefrina și AVM cresc masiv, răspunsul fals-negativ apărând destul de rar, în cca 20% dintre cazuri.

b. Testele de liză (de inhibiție)

1. La Phentolamină (regitină) – blocant alfa-adrenergic – 1-5 mg i.v. Testul se practică la subiecții cu tensiune arterială (valori peste 180-200 mmHg) suspecți de feocromocitom.

Testul este pozitiv când tensiunea arterială scade cu 35-40/20-25 mmHg, durabil – peste 5 minute sau chiar mai mult.

Pentru acuratețea probei, trebuie să se întrerupă timp de câteva zile (2-15 zile) administrarea de barbiturice, clorpromazină, alfa-metildopa, guanetidină, rezerpină. Altfel, testul poate fi fals-pozitiv. Răspuns asemănător constatăm și la uremici.

Proba poate fi urmată de accidente grave, consecință a hipotensiunii arteriale prelungite. (la nevoie, hipotensiunea va fi combătută prin administrarea de noradrenalină).

2. La clonidină (0,3 mg *per oral*) – se bazează pe proprietatea de a diminua secreția de catecolamine din terminațiile nervoase simpatice și medulosuprarenală, dependentă de activitatea sistemului nervos simpatic, fără a influența secreția autonomă produsă de feocromocitom.

Posibilități de răspuns:

- la bolnavii cu hiperactivitate simpatoadrenală fără feocromocitom, determină reducerea nivelului de catecolamine cu peste 50%;
- în feocromocitom, catecolaminele nu se modifică semnificativ.

17 – Cs (17 – Cetosteroizi – Dreckter)

Sunt cataboliți hormonal, care prezintă funcția ceto la carbonul 17, eliminați urinar. Reprezintă hormoni androgeni cu dublă proveniență - corticosuprarenală (două treimi) și testiculară (o treime); la femeie sursa principală este corticosuprarenala, medulara ovariană aducând în economia organismului normal doar o cantitate mică.

- Valori crescute în:

- hipercorticismul tumoral sau hiperplazie;
- hiperplazia congenitală CSR;
- virilismul de origine ovariană (ovarul polichistic);

- pubertatea precoce, adevărată sau falsă;
- tumori testiculare;
- tumori ale zonei reticulate.
- Valori scăzute în:
 - insuficiența hipofizară;
 - insuficiența corticoadrenală;
 - insuficiența gonadică;
 - insuficiența tiroidiană severă;
 - climacteriu (masculin și feminin).

Tabel XIX

Valori normale în funcție de vârstă		
<i>vârsta</i>	<i>media mg/24 ore</i>	<i>extreme mg/24 ore</i>
– înainte de 2 ani	- 0,4	0,2 - 1,2
de la 2 ani la 8 ani	0,4 - 1,2	0,2 - 1,8
– de la 9 ani la pubertate	1,4 - 3,6	0,6 - 6,2
– la pubertate		
băiat	4,2 - 6,8	2,2 - 11,4
fată	2,4 - 4,6	1,1 - 9,8
– adult		
bărbat	12 - 15	10 - 20
femeie	8 - 10	6 - 14

(după J.C. Job, 1981, completate cu datele Institutului de Endocrinologie „C.I. Parhon“ din București).

Pentru diferențierea diversilor metaboliți ce sunt cuprinși în grupul ceto – se face dozarea prin cromatografie – 17-Cs – 3 fracțiuni:

- fracția I – dehidroizoandrosteron (DHA), produs androgen de origine CSR;
- fracția II – androsteron + etiocolanolon (A + E), produs androgen de origine principal gonadică și parțial adrenală;
- fracția III – 11 oxi – produs de metabolizare a glucocorticoizilor.

În funcție de valoarea totală și de cât reprezintă una sau alta dintre fracțiuni, se face diagnosticul diferențial în diferite forme de androgenizare: adrenale, ovariene sau mixte.

CV – examenul citovaginal

Investigare indirectă a funcției estrogenice prin intermediul receptorului vaginal. Se studiază celularitatea mucoasei vaginale și afinitatea ei tinctorială.

Există trei tipuri celulare principale:

- celulele stratului bazal – celule mici (15-25 μ), rotunde, cu nucleu mare (6-9 μ), intens bazofil, citoplasmă albastru-închis;
- celulele stratului intermediar – eliptice, fuziforme sau poliedrice, cu diametrul de 25-40 μ , citoplasmă bazofilă, nucleu excentric (6-15 μ);

Valori normale (mg/24 de ore)			
	bărbați	femei	proporția
• DHA	1-1,4	0,6 - 1	1
• A + E	3 - 4,2	1,8 - 3	3
• 11 oxi	2 - 2,8	1,2 - 2	2
• Total	6 - 7	4,0 - 6	

(după J.C. Job, 1981, completate cu datele Institutului de Endocrinologie „C.I. Parhon“ din București).

– celulele stratului superficial – mari (35-69 μ), poliedrice, cu nucleu mic (3-5 μ) picnotic, acidofile sau bazofile. Unele sunt keratinizate, fără nucleu, acidofile.

Impregnația estrogenică normală se apreciază prin calcularea procentajului celulelor acidofile – indice acidofil (IA) – și al nucleilor picnotici – indice picnotic (IP).

CV variază firesc, în raport cu vârsta și stările patologice care modifică fie funcționalitatea ovarului, fie receptivitatea mucoasei vaginale:

– în copilărie se constată celulele bazale și intermediare; celulele superficiale

cresc ca număr pe măsură ce se apropie pubertatea;

– la femeia adultă celularitatea suferă variații ciclice lunar, în raport cu ritmicitatea activității ovariene (fig. 189):

– CV a 7-a zi = IA-20-30%, IP-30%

– CV a 13-a și a 14-a zi = IA-50-60%, IP-60-80%

– CV a 21-a zi = IA-30-40%, IP-60%.

– la menopauză, IA și IP scad treptat, celulele superficiale fiind înlocuite cu celulele intermediare și în final cu celulele bazale.

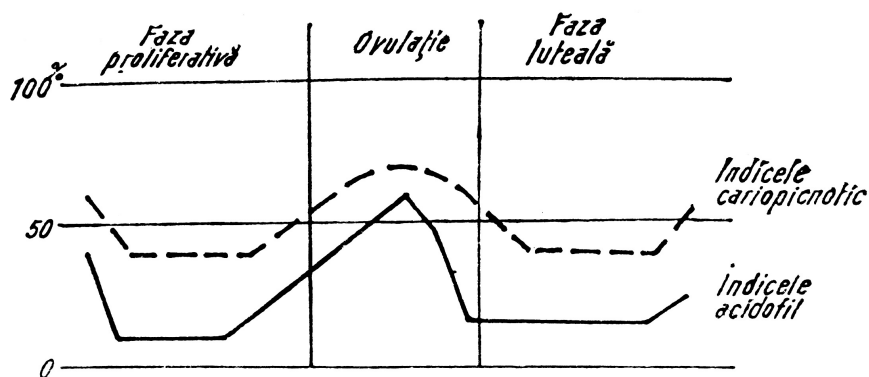


Fig. 189. Curba indicilor acidofil și cariopicnotic în ciclul menstrual.

În cazuri patologice, se constată:

- frotiu atrofic în anovarii și insuficiențe hipofizare;
- frotiu hipoestrogenic în hipoovarii primitive sau secundare;
- frotiu hiperestrogenic în hiperovarii funcționale sau tumorale.

Cortizolul plasmatic

Se dozează principalul corticoid circulant (liber sau legat de transcortină – CBG).

Nivelul plasmatic al cortizolului urmează un ritm circadian, cu valori maxime matinal (două treimi) și valori minime vesperal (o treime).

Valoarea cortizolemiei oferă cifre care reflectă activitatea adrenală la momentul punctiei de recoltare, fiind influențată de factorul de stres.

- Valori normale:
 - 14 ± 2 $\mu\text{g/ml}$ de plasmă – la ora 8.
- Valori crescute în:
 - hipercorticismul reactiv – valori medii;
 - hipercorticismul hiperplazic – valori mari;
 - hipercorticismul tumoral primar – valori excesive și de asemenea ritmul circadian dispărut;
 - depresia endogenă severă – valori crescute fără corespondent clinic.
- Valori scăzute în:
 - insuficiența corticosuprarenală primară;
 - insuficiența hipofizară;
 - insuficiența tiroidiană severă;
 - hiperplazia congenitală adrenală (deficit de 11-hidroxilază, 21-hidroxilază, 3 beta-ol-dehidrogenază, 20-22-desmolază).

Cortizolul liber urinar

S-a observat că eliminarea cortizolului liber, nemodificat, la nivel renal se realizează într-un procent de 1%. Valorile normale sunt: 20-100 mg/kg corp (RIA) și de 10-50 mg/kg corp (metoda cromatografică). Variațiile cortizolului liber urinar sunt asemănătoare cu cele ale cortizolului liber plasmatic, variațiile fiind puse în evidență și atunci când se efectuează testele de stimulare (ACTH, CRH) sau de supresie (dexametazonă).

Cortizolul salivar

Cortizolul salivar reflectă cortizolul liber plasmatic și prezintă avantajul unei recoltări facile în mai multe eșantioane. Prezintă aceleași variații ca și cortizolul plasmatic. Valori normale: $5,6 \pm 0,3 \text{ ng/ml}$ (ora 8 a.m.) și $1,4 \pm 0,1 \text{ ng/ml}$ (ora 10 p.m.).

Dozarea cortizolului salivar se poate face și pentru testul de stimulare cu ACTH (crește până la $18,9 \pm 0,8 \text{ ng/ml}$) sau după administrarea de dexametazonă (scade la $0,8 \pm 0,4 \text{ ng/ml}$).

Cromatina sexuală sau corpusculul Barr-Bertram

Metoda evidențiază o formațiune triunghiulară sau plan-convexă – cromatina sexuală – în nucleul celular și reprezintă cromozomul sau cromozomii X, inactivați, supranumerari unui cromozom X.

În mod obișnuit, testul se practică pe celulele mucoasei jugale.

- Normal, corpusculul cromatinian este prezent în nucleul celulelor sexului feminin, în proporție de 20-80% și absent în nucleul celulelor sexului masculin (fig. 190 A).

- Prezența sa atestă numărul de cromozomi X care depășește unul: în caz de XX, un

corpusul Barr; în caz de XXX, doi corpusculi etc.

- Absența cromatinei Barr (sub 5%) nu implică obligatoriu sexul masculin (XY) deoarece poate fi negativ și în caz de XO. (absența corpusculului Barr se confirmă după vizualizarea în medie a 200 de nuclei).

- Testul Barr este negativ (fig. 191. C) în:

- sexul masculin normal (XY);
- sindromul Turner (XO);
- testiculul feminizant (XY);
- disgenezia gonadală pură (XO, XY).

- Testul Barr este pozitiv în:

- sexul feminin normal (XX) (fig. 190 A);
- superfemela (XXX – doi corpusculi) (fig. 190 B);
- sindromul Klinefelter (XXY, XXXY etc. – unul sau mai mulți corpusculi).

Densitometria osoasă

Densitatea osoasă poate fi măsurată direct prin mai multe mijloace:

1. metode de absorbție fonică;
2. absorbția duală cu raze X (DEXA);
3. tomografia computerizată cantitativă;
4. densitometria cu ultrasunete.

1. Metodele de absorbție fonică – folosesc un fascicul de fotoni de energie joasă obținut dintr-o sursă radioizotopică și este orientat în locul de măsurat și intensitatea fluxului transmis este cuantificată cu un detector de scintilație. Măsurarea se bazează pe relația liniară dintre masa osoasă și atenuarea radiației. În prezent, se mai folosesc două tipuri de metode: absorbțimetria monofonică și absorbțimetria bifonică.

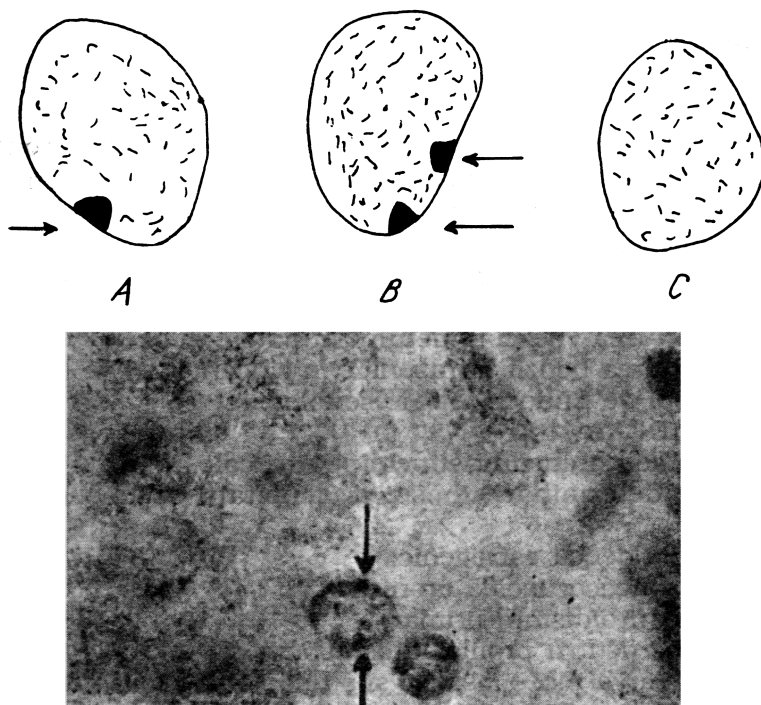


Fig. 190. Corpusul Barr: A. cromatină pozitivă (un corpuscul); B. cromatină pozitivă (doi corpusculi); C. cromatină negativă.

2. Absorbția duală cu raze X (DEXA) – este cea mai evoluată tehnică de absorbtionetrie și folosește o sursă de raze X (tub catodic care produce un fascicul fonic bienergetic cu două componente energetice – una cu energie scăzută și alta cu energie înaltă. Rezoluția mare, timpul de scanare scurt și reducerea iradierii pacientului fac din metoda DEXA cea mai performantă tehnică folosită pentru determinarea densității osoase. Măsurătorile DEXA se realizează la:

- coloana vertebrală în incidența antero-posterioară;
- coloană vertebrală în incidență laterală;
- femur;
- antebraț;
- schelet integral.

3. Tomografia computerizată cantitativă măsoară conținutul mineral în coloana vertebrală, având posibilitatea separării spațiale a osului cortical de cel trabecular. Precizia este mică, iar dozele de iradiere sunt mari.

4. Densitometria cu ultrasunete – se folosește sub forma a două metode:

- a) măsurarea vitezei sunetului în patelă *in vivo*;
- b) atenuarea benzii ultrasonice în calcaneu.

În Institutul de Endocrinologie se folosesc:

- metoda DEXA;
- densitometria cu ultrasunete pentru calcaneu.

Indicațiile determinării masei și densității osoase sunt reprezentate de:

- femeile cu deficit estrogenic;
- terapia glucocorticoidă cronică;
- hiperparatiroidismul primar;
- screening pentru profilaxia osteoporozei;

- monitorizarea masei osoase și a densității osoase pentru aprecierea eficacității terapeuțice;
- anomalii radiografice;
- identificarea pacienților care pierd rapid masă osoasă *fast losers*.

EMG – Electromiograma

Electromiograma permite studiul activității electrice spontane a mușchiului în repaus și în activitate, având la bază înregistrarea biocurenților musculari. Stigmatul mioelectric esențial în hipoparatiroidie este activitatea repetitivă – contracții repetate, la o frecvență crescută, pe o perioadă de timp foarte scurtă – a aceleiași unități motorii.

Activitatea repetitivă – dubletele, tripletele și multipletele – se evidențiază constant în tetaniile manifeste.

În tetaniile latente examenul poate fi sensibilizat prin proba garoului, hiperpnee etc. dar certitudine nu va avea decât rezultatul negativ.

În prezența semnelor clinice de tetanie – de exemplu, mâna de mamoș – negativitatea examenului mioelectric nu include diagnosticul.

Poate exista EMG pozitivă și în alte boli – în special neurologice – polinevrită, scleroza laterală amiotrofică, coreea fibrilară Marfan etc.

Estrogenii

Se poate face dozarea plasmatică sau urinară, fracționat sau total.

Curba secreției estrogenice este ciclică, cu vârf în a 14-a și a 21-a zi a ciclului menstrual, un maximum al secreției situându-se în perioada ovulației:

Valori normale:

- plasmatice – estradiol
 - faza foliculară 0,11-0,33 nmol/l
 - ovulație 0,58-1,28 nmol/l
 - faza luteală 0,29-0,84 nmol/l (kit E – RSC)
- urinare
- femeia adultă
- faza foliculară (a 7-a zi) 15-20 µg/24 de ore;
- ziua ovulației (a 13-a/14-a zi) 40-50 µg/24 de ore;
- faza luteală (a 21-a zi) 20-40 µg/24 de ore
- bărbat < 10 µg/24 de ore.

Valori crescute în:

- sarcină;
- tumori secretante de estrogeni;
- iatrogen – estrogenoterapie;
- obezitate;
- hepatopatii cronice.

Valori scăzute în:

- insuficiența ovariană primară, indiferent de origine;
- insuficiența hipotalamo-hipofizară;
- sarcina oprită în evoluție.

Fluoroscintigrama (scintigrama Kevex)

Fluoroscintigrama se bazează pe activitatea iodului stabil intratiroidian; evidențiază distribuția și determină cantitatea sa.

Se realizează iradierea glandei tiroide cu radiații gamma și din interacțiunea radiațiilor gamma cu iodul stabil intratiroidian rezultă o emisie de raze X captate de un detector.

Se poate efectua în caz de contaminare cu iod, în timpul tratamentului substitutiv tiroidian, la gravide și la copii.

Gonadotropii urinari și plasmatici GTU – gonadotrofinele urinare sau Prolan „A”

Dozarea biologică reflectă activitatea gonadotropă globală a hipofizei.

- Valorile normale:
 - femeie 15-20 U.I. (șoarece);
 - bărbat 10-20 U.I.;
 - copil prepuber < 5 U.I.
- Valori crescute în:
 - insuficiența gonadică, ovariană sau testiculară primară, indiferent de origine;
 - menopauza fiziologică sau artificială > 50 U.I.;
 - andropauza tardivă.
- Valori exagerate:
 - seminom 500 la 2000 U.I.;
 - disembrion < 500 U.I.;
 - corioepiteliom 30.000 la 50.000 U.I.
- Valori scăzute în:
 - insuficiența hipotalamo-hipofizară, indiferent de origine.

HCG – Hormonul corionic gonadotrop sau Prolan „B”

Dozarea este utilă pentru diagnosticul și supravegherea sarcinii, prezența unei patologii de sarcină sau a unor tumori gonadale secretante.

HCG au rol predominant de hormon luteinotrop, asigură funcționarea și menținerea corpului galben în timpul gestației.

- Valori normale:
 - a. în plasmă:**
 - valori detectabile la 9 zile după naștere (aproximativ 20 U.I.);
 - 140 U.I./ml între săptămâna a 8-a și a 5-a de viață intrauterină;
 - 150 U.I./ml începând cu săptămâna a 20-a;
 - 400 U.I./ml în luna a 9-a.

b. în urină:

- între 2.000 și 20.000 U.I./l în sarcina normală.
- Valori anormale:

- sub 20.000 U.I. reflectă hipoactivitatea placentară în: sarcina foarte tânără, insuficiența placentară, ou mort (între 100 și 500 U.I./l);
- peste 20.000 U.I./l reflectă hiperactivitatea placentară;
- între 20.000 u.i/l și 60.000 u.i/l se suspectează mola, sarcina toxică sau sarcina gemelară;
- între 60.000 u.i și 100.000 u.i/l – mola probabilă;
- peste 100.000 u.i/l – mola certă;
- peste 200.000 u.i/l – coriocarcinom de uter sau testicul; seminom, teratom.

GTH – hormonii gonadotropi hipofizari

Hormonii hipofizari sunt FSH-ul și LH-ul.

A. FSH – Foliculostimulant hormon

Concentrația plasmatică evidențiază valori apreciabile începând cu pubertatea.

- Valori normale bazale (RIA):
 - bărbat: 1,5 la 15 mU.I./ml;
 - femeie: prezintă un ciclu selenar cu:
 - 1,5 mU.I./ml în faza foliculară;
 - 60-80 mU.I./ml în momentul ovulației;
 - 2-10 mU.I./ml în faza luteală.
- Valori crescute în:
 - menopauză;
 - insuficiență ovariană primară;
 - după administrarea de droguri – clo-mifen.
- Valori scăzute în:
 - insuficiența hipotalamo-hipofizară;

- ciclurile anovulatorii nu prezintă *pik*-ul din a 13-a și a 14-a zi;
- după administrarea de estrogeni naturali sau sintetici.

B. LH – Luteinizant hormon

De asemenea, valorile se încadrează în parametri normali pentru perioada pubertății.

La bărbat, secreția este continuă, liniară, iar la femeie prezintă variații, în funcție de fazele ciclului menstrual – secreție ciclică – pulsatilă.

- Valori normale bazale (RIA):
 - bărbat: 5–25 mUI/ml;
 - femeie:
 - 5-25 U.I./ml în faza foliculară;
 - 60-100 U.I./ml în ziua ovulației;
 - 5-25 U.I./ml în faza luteală.
- Valori crescute în:
 - menopauză;
 - insuficiența ovariană;
 - insuficiența testiculară prin lezarea țesutului interstițial.
- Valori scăzute în:
 - insuficiența gonadică hipotalamo-hipofizară.
- Anularea secreției pulsatile în:
 - ovarul polichistic virilizant;
 - transsexualism.

Teste dinamice:

a. Testul de stimulare cu LH–RH (LRH)

Determină rezerva antehipofizară de a produce LH și FSH după stimulare cu gonadolibérine, făcând posibil diagnosticul diferențial al locului leziunii – hipotalamică sau hipofizară – în insuficiențele gonadale secundare.

Se administrează LRH 100 µg i.v. și se dozează gonadotrofinele la 30 și la 120 min. Răspuns pozitiv în leziunea hipotalamică. Răspuns negativ în leziunea hipofizară.

b. Testul de stimulare la estrogeni

Se administrează 1 mg de estradiol i.m. și se determină FSH-ul și LH-ul plasmatic bazal, la 24, 48, 72, 96 de ore. În mod normal, crește secreția de LH, evidențiind prezența *feedback*-ului pozitiv la estrogeni.

Testul este negativ de obicei în hiperprolactinemii.

c. Testul de stimulare la clomifen

Se administrează clomifen 100 mg timp de 5 zile și se dozează LH și FSH în ziua a 7-a de la oprirea administrării. Explorează integritatea funcțională hipotalamică și are valoare doar în prezența unei hipofize indemne.

d. Testul de stimulare la gonadotropi

– Cu urmărirea secreției de estrogeni și/sau progesteron.

Se administrează 3.000 U.I. i.m. (HCG efect mixt LH-FSH – predominant LH), 3 zile.

Răspuns pozitiv în insuficiența ovariană secundară.

Răspuns negativ în insuficiența ovariană primară.

Se poate face proba combinată cu HCG și HMG (preparat cu raport egal FSH/LH):

- cu dozarea testosteronului (după 7 zile de administrare a 10.000 – 15.000 U.I. HCG);
- în mod normal, testosteronul crește cu 3 deviații standard față de normal;
- răspuns negativ în leziunea primară testiculară;
- răspuns pozitiv în insuficiența de gonadotropi.

e. Testul combinat LRH + clomifen

Permite aprecierea integrității *feedback*-ului estrogenic negativ prin răspunsul LH de bază la clomifen și a *feedback*-ului pozitiv prin oscilațiile *peak*-ului de LH ca răspuns la LRH.

f. Testul la clomifen + dexametazonă sau la gonadotropi + dexametazonă

Explorează dinamica secreției ovariene, suprimându-se secreția steroică adrenală. Se dozează 17 Cs, 17 Cs – 3 fracții, 17 OH, pregnandiolul, estrogenii înainte și după efectuarea probei.

- Răspuns normal
 - 17 OH și DHA scăzuți sau prăbușiți;
 - 17 Cs, estrogeni, CPG crescători.
- Răspuns negativ:
 - hipergonadism hipergonadotrop;
 - areceptivitate gonadală la LH (LH bazal foarte scăzut, cu creștere semnificativă la stimulare fără răspuns hormonal ovarian).
- Răspuns pozitiv:
 - hipogonadism hipogonadotrop;
 - în ovarul polichistic (cresc mai mult sau mai puțin semnificativ estrogenii, în timp ce creșterea androgenilor este exagerată).

g. Testul de supresie cu estrogeni (200-500 μg, administrat zilnic, timp de 3-4 zile, etinilestradiol sau testosteron 100 mg, timp de 4 zile) scade nivelul LH plasmatic cu peste 60% și al FSH cu 40%.

17-OH-Cs – 17-hidroxicorticosteroizi

Se dozează în urina din 24 de ore hormonii precursori și metabolizii glucocorticoizilor (metoda Porter-Silber), adică: cortizolul (compus F), cortizonul (compus E), dezoxycortizolul (produs S), tetrahidrocortizolul (tetra-F), tetrahidrocortizonul (tetra-E) și tetrahidro-S.

Prezintă ritm circadian – două treimi din valoare se constată diurn și o treime nocturn.

- Valori normale în funcție de vârstă:

Tabel XXI

Vârsta	Media mg/24 de ore	Extreme mg/24 de ore
până la 2 ani	<1	0,2-1,2
de la 2 ani la 8 ani	1-2	0,5-3
de la 9 ani la pubertate	2,5-3,9	1,5-5,5
la pubertate		
băiat	4,0-5	2,1-6,7
fată	2,9-4	2,2
la adult		
bărbat	5,0-7,5	4,5-8
femeie	3,5-5,5	3,0-6

(după J.C.Job, 1981, completat cu datele Institutului de Endocrinologie „C.I.Parhon“ din București).

- Valori crescute în:
 - toate formele de hipercorticism;
 - ritmul nictemeral dispare în sindromul Cushing.
- Valori scăzute în:
 - insuficiențele hipotalamo-hipofizare;
 - insuficiențele adrenale primare;
 - insuficiența tiro-adrenală autoimună (sindrom Schmidt);
 - hiperplazia corticosuprarenală congenitală.

PBI – Iodul legat de proteine

Determină în special concentrația hormonilor tiroidieni „legați“ în plasmă (aproape exclusiv nivelul tirozinei-90%).

- Valorile iodemiei proteice variază în funcție de vârstă:

- în prima săptămână de viață = 9-14 g %;
- după vârsta de 3 ani = 4-8 g %.

- Valori crescute în:
 - hipertiroidism (în T₃-tireotoxicoză este de regulă normal);
 - TBG crescut ereditar;
 - contaminare cu iod; cu iod organic exogen (substanțe de contrast iodate)

sau iod anorganic exogen (soluție *Lugol*, tinctură de iod, droguri: amiodarone (*Cordarone*), *Mexaform*, unele expectorante, produse cosmetice etc.);

- hiperestrogenie (endo- sau exogenă);
- graviditate;
- la bătrâni, prin utilizare periferică scăzută a hormonilor tiroidieni.

- Valori scăzute în:
 - insuficiența tiroidiană, indiferent de origine;
 - TBG scăzut;
 - folosirea de medicamente: *Fenitoin* (în competiție cu T₄ pentru legarea de TBG), compuși cu aur, mercur etc.

LATS – Long-Acting Thyroid Stimulator TRAb (Anticorpi stimulatori ai receptorului de TSH)

Imunoglobulină (IgG) tireostimulantă cu acțiune mai prelungită decât a TSH-ului, a cărei prezență este constantă în boala Graves-Basedow.

Interpretare:

- prezent în 70% dintre cazurile cu boala Graves-Basedow însoțite de oftalmopatie evolutivă;

- peste 90% în mixedemul pretibial;
- 100% în hipertiroidismul nou-născutului;
- absența TRAb nu infirmă diagnosticul de boală Graves-Basedow;
- nu există paralelism între nivelul TRAb și intensitatea hipertiroidiei;
- persistă, adeseori ani, după vindecarea bolii Graves-Basedow;
- absent în adenomul toxic tiroidian;
- traversează bariera placentară, putând fi măsurată la nou-născuți din mame basedowiene.

MB – Metabolismul bazal

Reprezintă „cantitatea de căldură formată la un minim de procese metabolice, suficientă însă pentru menținerea funcțiilor vitale normale ale organismului“ (Knipping).

Este o metodă lipsită de sensibilitate și specificitate.

Valorile metabolismului bazal reprezintă variații legate de sex (la bărbați valorile sunt mai mari decât la femeie), vârstă, stări fiziologice (graviditate, menstră, climacteriu), condiții de viață, alimentație, climă, altitudine.

- Valori normale: între + 5 și + 15%.
- Valori crescute în:
 - boli endocrine: hipertiroidism, acromegalie, feocromocitom, diabet insipid, sindrom Cushing;
 - boli cardiovasculare: hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, coarctarea de aortă, stenoză aortică;
 - boli pulmonare: astm bronșic, emfizem pulmonar, bronșiectazii;
 - tumori maligne;
 - boli hematologice: anemie severă, policitemie, leucoze;

- boli neurologice; boala Parkinson;
- droguri: cafeină, adrenalină, hormoni tiroidieni, amfetamine, Fenitoin, efedrină, salicilați;
- stări febrile;
- în a doua jumătate a gestației;
- etilism, fumat etc.

• Valori scăzute în:

- boli endocrine: insuficiența tiroidiană, panhipopituitarismul, insuficiența corticosuprarenală, hipogonadism;
- sindrom nefrotic, în edemele mari;
- obezitate excesivă (fals scăzut, motivat de faptul că obezitatea determină creșterea suprafeței corporale fără creșterea proporțională a consumului de oxigen, țesutul adipos având consum redus de oxigen);
- anorexie nervoasă;
- droguri: sedative, antitiroidiene, cortizon în doze mari.

Valoarea testului crește prin repetare, după tratamentul disfuncției tiroidiene – deci investigație de control.

Morfograma

Reprezintă profilul grafic al morfologiei unui individ. Cea mai uzitată este morfograma imaginată de Decourt și Doumic (1950), care folosesc următorii indicatori: perimetrul toracic, distanța marele trohanter-sol, talia, diametrul bitrohanterian și diametrul biacromial atât pe grila masculină, cât și pe cea feminină (fig. 191 A și B).

Este utilizată indiferent de vârstă și da indicații asupra deviației de la normal a fiecărei dimensiuni, a raportului dintre ele și a evoluției lor în timp.

Jocul cifrelor furnizate de măsurători oferă date asupra:

- creșterii patologiei sale;
- sexualizării normale și patologice;
- evoluției bolilor endocrine (obezitate, acromegalie, gigantism etc.)

Mucusul cervical

Mucusul cervical reprezintă exteriorizarea clinică a ciclului receptorului cervical, ritmat de ciclul ovarian.

Se apreciază cantitatea, vâscozitatea sau filanța și capacitatea de cristalizare.

Este prezent din a 9-a până în a 20-a zi și atinge valoarea maximă între a 12-a și a 16-a zi.

a. Cantitatea mucusului cervical redusă, moderată sau abundentă este direct proporțională cu cantitatea de estrogeni. Are pH-ul alcalin 7,8-8 la nivelul endocervixului și 6,5-7,5 la nivelul exocervixului; acest pH

exercită un chimiotactism pozitiv pentru spermatozoizi. Este transparent, translucid.

b. Filanța sau capacitatea de tragere între fire ține de vâscozitatea gherei. Este crescută în apropierea ovulației.

Se apreciază astfel:

- negativ: filanța 3-4 cm;
- slab pozitiv: filanța 5-7 cm;
- pozitiv: filanța 8-10 cm.

c. Cristalizarea la uscare pe lamă depinde de densitatea mucozității și de concentrația în NaCl a mucusului, ambele efecte ale estrogenilor:

- în ziua a 9-a apar primele indicii – nervuri fine fără aparență de frunze;
- spre ziua a 12-a – arborescente;
- ziua a 14-a – cristalizare maximă, arborizații simetrice, în formă de frunză de ferigă, cu nervuri secundare;

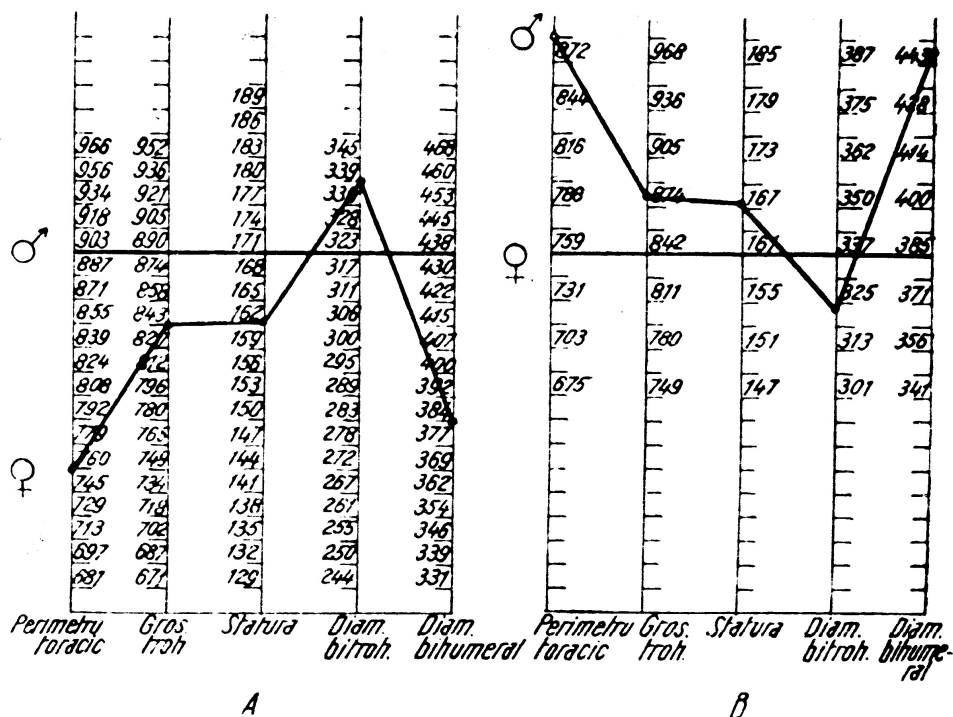


Fig. 191. Diagrama Decourt-Doumic: A. la sexul masculin; B. la sexul feminin.

- ziua a 17-a – feriga se dezagregă treptat;
- ziua a 19-a – rămân ramuri izolate cu frunze de talie mică.

Mucusul cervical apare sub acțiunea estrogenilor și dispare din cauza progesteronului.

Aspecte patologice:

- abundent și cristalizat în frunze de ferigă și după ovulație – în hiper-estrogenism;
- absent sau diminuat – în hipoestrogenisme sau după cauterizări energice ale colului uterin;
- absența cristalizării – în sarcină (consecință a activității corpului galben).

Progesteronul plasmatic și complexul pregnandiol (CPG)

Dozarea progesteronului plasmatic și a principalului său metabolit, complexul pregnandiol, se estimează în jurul celei de a 21-a, a 23-a zi a ciclului – perioadă ce urmărește pîscul progesteronic.

Progesteronul plasmatic:

- Valori normale:
 - faza foliculară 1,1-4,1 nmol/l;
 - faza luteală 11-35 nmol/l (Kit P).

Complexul pregnandiol:

- metoda Allen 4-6 mg/24 de ore;
- metoda 430 μ m 6-10 mg/24 de ore
- Valori crescute în:
 - sarcină;
 - luteoame.
- Valori scăzute în:
 - cicluri anovulatorii (absența corpului galben).

PRL – Prolactina

Se dozează RIA din serul recoltat dimineața (valorile maxime normale).

- Valorile bazale normale:
 - femeie: $9 \pm 0,6$ ng/ml (cu variație între 0 și 20 mg/ml);
 - bărbat: $6,2 \pm 0,6$ ng/ml (sub 10 ng/ml);
 - copil: $7,0 \pm 0,6$ ng/ml.
- De reținut:
 - în timpul gestației PRL crește direct proporțional cu vârsta sarcinii, la naștere situându-se în jur de 200-300 ng/ml;
 - lactația fiziologică este însoțită de o prolactinemie moderat crescută, cu pîscuri bruște, provocate de sucțiunea mamelonului; până la 300-400 ng/ml;
 - nivelurile PRL cresc în mod fiziologic după stimularea mecanică a sînului, act sexual, activitate fizică, stres, somn.
- Valori bazale crescute:
 - excesiv în: sindromul amenoree-galactoree prin adenom hipofizar secretant de PRL (Forbes-Allbright);
 - valori > 100 ng = 50% probabilitate de tumoare hipofizară;
 - valori > 300 ng = 100% probabilitate de tumoare hipofizară.
 - moderat în: amenoreea și/sau galactoreea (sau chiar fără) din leziunile hipotalamo-hipofizare (tumori supra- sau intraselare, *empty sella*, tulburări vasculare etc.);
 - prin factori medicamentoși antagoniști ai receptorului dopaminergic – tranchilizante, neuroleptice, ganglioplegie, derivați de clorpromazină, de sulpiride etc), antiepileptice, antiparkinsoniene, antihipertensive (alfa-metil-DOPA, rezerpină), estrogeni (pilule anticoncepționale), antihistaminice (Cimetidină), TRH etc.
 - asociat unor maladii – ciroza hepatică, insuficiența renală, insuficiența tiroidiană, hipoglicemia.

- Valori bazale scăzute :
 - după administrarea de: dopamină, bromergocriptină, hormoni tiroidieni, Levo-DOPA, antagoniști ai serotoniei, piridoxina (vitamina B6) în doze mari.

Teste dinamice

a. Testul de supresie la L-DOPA – precursor de dopamină – crește secreția de PIF (factor de inhibare a prolactinei) și are drept consecință diminuarea producției de PRL. Se administrează per os 500 mg de Levo -DOPA și se dozează PRL la 15-20-30-60-120-180 min.

- răspuns pozitiv în hiperprolactinemiile netumorale, cu scăderea valorilor bazale cu peste 70%;
- răspuns negativ în adenomul hipofizar hipersecretant de PRL (prolactinom).

b. Testul de stimulare la TRH

TRH posedă o dublă activitate: eliberarea de TSH și eliberarea de PRL. Se administrează 250-500 μg de TRH;

- răspuns pozitiv – se dublează nivelul de bază, cu valori maxime de 30-60 min., după administrarea de TRH în formele netumorale;
- răspuns negativ – absența sa în adenomul hiperprolactinic.

PTH – Parathormonul

Dozarea RIA – dificilă, cu rezultat în funcție de *kit* și laborator, exprimă statusul funcțional paratiroidian, valoarea sa fiind dependentă de calcemie.

- Valori normale:
 - în normocalcemie.
- Valori crescute în:
 - hiperparatiroidism prin adenom paratiroidian;

- hiperparatiroidismul paraneoplazic din carcinomul pulmonar (PTH-ectopic);
- nefropatii cu scăderea filtratului glomerular renal.

• Valori scăzute în:

- tetanie (numai în cea paratiroidoprivă).

Diagnosticul diferențial între hiperparatiroidismul primar și secundar este tranșat de valorile crescute ale PTH-ului, permanent, liniar sau oscilatoriu.

RIC – radioiodocaptarea tiroidiană

Evidențiază capacitatea tiroidei de a capta iodul anorganic din circulație.

Fixarea iodului, în funcție de timp, se exprimă grafic prin două segmente: unul ascendent, corespunzător fazei de captare a radioionului, și al doilea în platou sau sub forma unei curbe ușor descendente, care traduce echilibrul dintre fixare și secreție sau ușoara predominanță a acesteia din urmă (fig. 192). RIC se exprimă în procente din doza administrată (5-15 μCi). Există o proporționalitate inversă între cantitatea de iod din dietă – care determină creșterea iodului stabil endogen – și valorile radioiodocaptării.

Investigațiile cu radioizotopi sunt contraindicate în sarcină.

• Valori normale:

- la 2 ore : $15 \pm 5\%$;
- la 24 de ore : $25 \pm 5\%$.

• Valori crescute:

- hiperfuncția tiroidiană (în hipertiroidismul prin T₃, RIC este adesea normal);
- carența de iod (pierderi accentuate de iod în sindromul nefrotic, diaree cronică, restricție de sare etc.);

- stimulare cu TSH sau TRH;
- dishormonogeneză;
- întreruperea tratamentului cu antitiroidiene.

În hipertiroidie captarea este rapidă și excesivă – 2 ore –, apoi se menține în platou sau scade, realizând „panta de fugă”.

- Valori scăzute:
 - hipotiroidism primar;
 - insuficiența hipofizară;
 - saturare cu iod (contaminare);
 - tiroidite subacute (faza inițială);
 - insuficiența renală cronică (prin scăderea *clearance*-ului renal al iodului);
 - prin administrarea prelungită de medicamente antitiroidiene, *Fenilbutazonă*, *Tolbutamid* etc.

RA – Reflexograma ahiliană

Apreciază durata contracției și a relaxării relative musculare a tricepsului sural după

percuția tendonului lui Ahile, prin înregistrarea deplasării călcâiului.

Timpul măsurat de reflexogramă reprezintă suma între stimulul inițial, timpul de conducere, contracția musculară și relaxarea musculară.

În patologia tiroidiană este tulburată în-deosebi relaxarea musculară.

- Valori normale:
 - 260-320 ms, cu valori mai scăzute la copiii sub 3 ani.
- Valori crescute în:
 - insuficiența tiroidiană, indiferent de origine;
 - diabetul zaharat;
 - insuficiența corticosuprarenală;
 - insuficiența hipofizară globală sau parțială;
 - anemia pernicioasă, ciroza hepatică, edemele mari;
 - miotonia congenitală, miopatii, neurosifilis, anorexie nervoasă;

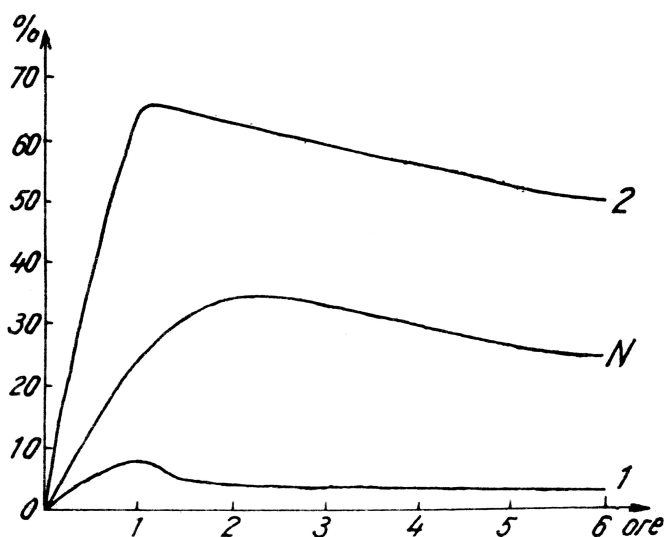


Fig. 192. Valorile de radioiodocaptare în primele 6 ore: N – normal; 1 – hipotiroidie; 2 – hipertiroidie.

- administrarea de droguri: derivați de tiouree, perclorați, bromuri, rezerpină, propranol, chinidină.
- Valori scăzute în:
 - hipertiroidism;
 - sindromul Cushing;
 - administrarea de amfetamine, insulină, adrenalina, salicilați.

Examenul repetat este necesar pentru urmărirea evoluției bolii sub acțiunea tratamentului.

Rezonanța magnetică nucleară

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) reprezintă o investigație imagistică neinvazivă și care, spre deosebire de tomografia computerizată este neiradiantă, putând fi folosită și la femeia însărcinată. Posedă o mai mare sensibilitate pentru tumorile intracraniene (adenomul hipofizar) decât tomografia computerizată. Datorită faptului că nu se folosesc radiații ionizante, timpul de expunere pentru investigație poate fi mai mare, iar investigația se poate repeta la orice interval de timp. În rest, prezintă toate avantajele pe care le oferă și tomografia computerizată (fig. 193) (vezi *Tomografia computerizată*).

$rT_3(3, 3', 5') - \text{Revers } T_3$

Este în mică măsură sintetizat tiroidian, rezultând aproape integral din conversia periferică a T_4 .

- Valori normale:
 - adult 20-40 ng%;
 - la femeile însărcinate la termen sau din cordonul ombilical al nou-născutului: dublu față de normal.

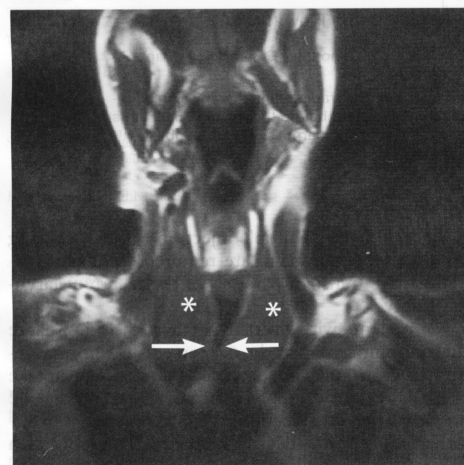
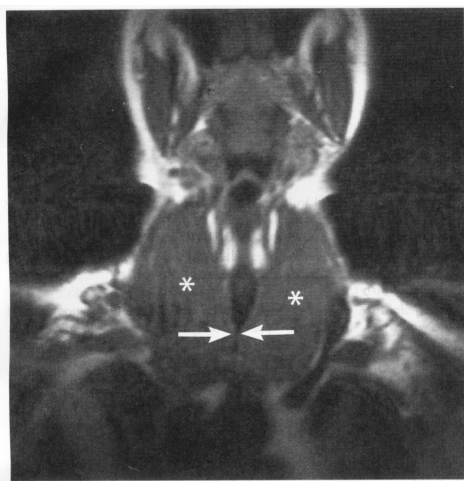


Fig. 193. RMN tiroidă.

rT_3 nu are valoare biologică, dar are o oarecare valoare diagnostică.

- Valori crescute în:
 - boli sistemice acute sau cronice;
 - administrarea de propranolol, dexametazonă, propiltiouracil, substanțe de contrast iodate, *Cordarone* etc. (prin inhibarea 5'-deiodazei ce intervine în conversia periferică a T_4 în T_3).
- Valori scăzute în:
 - hipotiroidism.

Scintigrama tiroidiană

Administrarea radioelementelor ^{131}I , ^{132}I , ^{123}I , ^{99}Tc , ^{32}P permite explorarea topografică a glandei tiroide, furnizând date asupra ariei captante (dimensiunii tiroidei), omogenității (structura tiroidei) și intensității captării (funcția tiroidei). Normal, imaginea evidențiază aspectul simetric al lobilor, bine conturați (imagine „în fluture“), cu captare omogenă pe întreaga arie.

Indicațiile scintigramei tiroidiene sunt: evidențierea variantelor anatomice (hemiaogenezie tiroidiană sau atireoză congenitală), țesutul tiroidian ectopic, evaluarea nodulilor tiroidieni, a gușilor cervico-toracice, a bonturilor rămase după tiroidectomie, detectarea metastazelor funcționale etc.

Patologic, scintigrama tiroidiană poate avea următoarele aspecte:

- În hiperfuncția tiroidiană:
 - arie crescută global, cu captare omogenă și intensă;
 - arie normală cu captare omogenă intensă (fig. 194);
 - zonă hiperfixantă, cu diminuarea sau absența captării în rest (adenom toxic sau recidivă pe bont) (fig. 120);
- În hipofuncția tiroidiană:
 - arie crescută, normală sau diminuată, hipofixantă, omogenă sau neomogenă;
 - arie crescută sau normală cu zone lacunare (nefixante sau hipofixante) centrale, externe, marginale, istmice, lobare, unice sau multiple, bine conturate sau nu;
 - zone de fixare cu areal restrâns, cu localizări aberante (în țesutul ectopic, metastaze funcționale etc.).

Menționăm, de asemenea, scintigrafiera altor glande: corticosuprenale cu colesterol

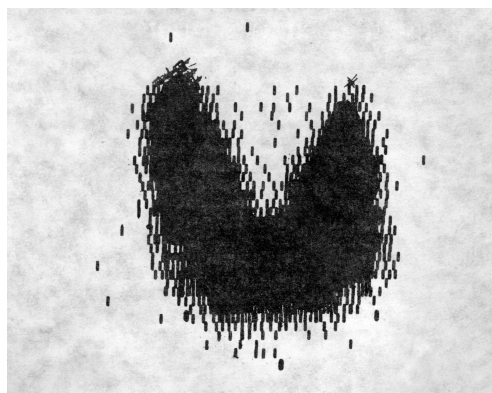


Fig. 194. Scintigramă tiroidiană – captare intensă, omogenă.

marcat, paratiroide cu seleniu-metionină marcată, pancreas cu tehnetiū, medulosuprarenală etc.

STH sau HGH – hormonul somatotrop sau hormonul de creștere

- Valorile normale bazale (RIA):

- adult: sub 5 ng/ml;
- copil: cca 10 ng/ml;
- nou-născut 30-70 ng/ml.

De reținut:

- concentrația plasmatică variază cu vârsta;
- nivelurile cresc după masă (la 2-4 ore) sau după somn (la 1-2 h);
- *pic*-ul sugerează o secreție ritmică între orele 13 și 14 și orele 21 și 2.

- Valorile crescute bazale:

- hipersecreție hipotalamică de somatoliberine (GHRH);
- adenom acidofil hipersecretant (acromegalie, gigantism sau giganto-acromegalie în evoluție).

- Valori scăzute bazale:

- leziuni morfofuncționale distructive sau degenerative hipotalamo-hipofi-

zare (în insuficiența hipofizară a adultului – panhipopituitarism – și în insuficiența hipofizară a copilului – nanismul hipofizar).

Teste dinamice

Explorarea dinamică a secreției hormonului de creștere are ca model somatostatul (fig. 195).

Teste de stimulare a secreției de STH

Ținând seama că secreția de STH este stimulată de factori multipli – hipoglicemia, aminoacizii, scăderea acizilor grași liberi (AGL), creșterea ureei, stresul fizic și psihic, medicamente (Levo Dopa, estrogeni, glucagon, vasopresină etc.), se folosesc următoarele teste de inducere a hipersecreției prin:

a. Hipoglicemie provocată (prin administrare de insulină):

La individul normal sau hipostatural constituțional, produce creșterea secreției de STH până la de 5 ori nivelul inițial.

În nanismul hipofizar, prin deficit izolat de STH sau multiplu de hipofizotropine, ni-

velul rămâne sub 5 ng/ml sau crește nesemnificativ (în deficitale parțiale).

b. Administrarea de aminoacizi – arginină, sau glicocol;

c. Administrare de glucagon;

d. Administrare de Levo-DOPA.

Răspunsul și interpretarea (în b, c, d) sunt asemănătoare celor din hipoglicemia provocată.

Teste de supresie a secreției de STH

Secreția de STH este diminuată de următorii factori: hiperglicemie, creșterea AGL, excesul ponderal, insuficiența hormonilor tiroidieni, corticoizii în doze mari, medroxi-progesteronul.

Supresia secreției de STH este indusă prin *hiperglicemie provocată*

În mod normal, STH-ul scade sub 1 ng/ml.

În acromegalie sau gigantism, valorile rămân peste 1 ng/ml, cu creșteri uneori paradoxale.

Testul își păstrează valoarea diagnosticată și după terapia antitumorală acidofilă (chirurgie, implant, roentgenterapie), unde absența răspunsului semnifică o continuare a procesului de macrosomie somatotropă.

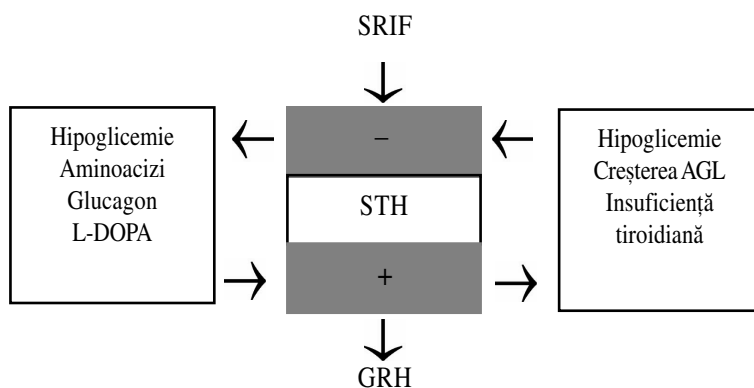


Fig. 195. – Somatostatul.

Somatomedine (factorii de sulfatare)

IGF1

- Valorile normale:
 - variază în funcție de vârstă;
 - scăzute la nou-născuții prematuri;
 - cresc începând cu vârsta de 2 ani, pentru ca la 6 ani să atingă aceleași valori ca la adult;
 - pisc la vârsta pubertății;
 - la adult (RIA);
 - medie: 0,65 U./ml;
 - variație: între 0,31 și 1,4 U./ml.
- Valori crescute:
 - acromegalie, gigantism, giganto-acromegalie;
- Valori scăzute sau absente:
 - nanismul Laron (STH normal).

Spermograma

Explorează funcția tubulară – spermatogenetică – a testiculului, în condițiile integrității anatomice și a permeabilității căilor de eliminare a spermatozoizilor.

Condițiile unui examen corect sunt: 3-5 zile de abținere sexuală, apoi recoltarea întregii cantități de spermă prin contact sexual întrerupt, dar cel mai corect prin masturbare și examinare după 30-60 de minute de la emisie.

- Volumul este în medie de 2-5 ml – normospermie.

Variații cantitative:

- în plus – multispermie – după perioade lungi de repaus sau în procese inflamatoare – prostatoree;
- în minus – parvispermie;
- absența spermei – aspermie – absența ejaculării.
- Culoarea normală: opalescentă, gălbuie sau cenușie;

- sanguinolentă – în hemoragii;
- lactescent-purulentă – în infecții.

- Consistența este filamentoasă, vâscoasă, depinzând de concentrația spermatozoizilor.
- pH-ul este în medie de 7,8 (7-8,7).
- Numărul spermatozoizilor la bărbatul adult normal este de 60-120 de milioane/ml.

Variații:

Polizospermie

- ușoară gr. I – între 120 și 200 mil/ml;
- medie gr. II – între 200 și 250 mil/ml;
- severă gr. III – peste 250 mil/ml.

Oligozospermie

- ușoară gr. I – între 30 și 20 mil/ml;
- medie gr. II – între 20 și 10 mil/ml;
- severă gr. III – sub 10 mil/ml;
- chiar mai puțin – criptospermie.

Azoospermie

- lipsa totală a spermatozoizilor.

- Forme normale = aproximativ 80-85%.

Se pot evidenția anomalii ale:

- capului: bicefali, microcefali, imaturi, hipermaturi;
- colului: anormal inserat sau absent;
- cozii: bi- sau pluricaudali, acaudali etc.
- Mobilitatea este maximă în primele 6 ore de la recoltare:

- hiper- sau tahichinezie (++++);
- eukinezie (+++);
- hipo-bradikinezie (astenospermie) (++, +, ±);
- akinezie (-);

Patologic, se semnalează:

- necrospermie (tanatospermie) – spermatozoizi morți;
- teratospermie – spermatozoizi anormali.

Spermograma este modificată puțin sau sever în toate tulburările primare sau secundare, congenitale sau dobândite (tubulare sau globale) ale testiculului.

T^0B – Temperatura bazală

T^0B – Temperatura bazală este un test biologic de explorare a funcției ovariene (în sterilitate), care se bazează pe efectul hipertermizant al progesteronului asupra hipotalamusului.

Se măsoară zilnic temperatura înainte de a coborî din pat, oral, rectal sau vaginal, valorile înscrindându-se pe un grafic.

- Curba normală are patru faze:
 - faza menstruală – T^0 variabilă;
 - faza postmenstruală – hipotermie din ziua a 5-a până în ziua a 14-a a ciclului;
 - faza intramenstruală – T^0 crește rapid sau lent la sau peste 37^0 ;
 - faza premenstruală – hipertermie – faza durează 10-12 zile – T^0 peste 37^0 .

Se studiază momentul decalajului termic (momentul ovulației) care în mod normal se

situează între zilele a 13-a și a 15-a ale ciclului (fig. 196 A).

Apariția decalajului termic cu mai multe zile înainte sugerează o ovulație precoce, iar decalajul termic tardiv înseamnă insuficiență luteală (fig. 196 B).

Lungimea platoului reprezintă durata vieții corpului galben.

- În mod patologic, se constată:
 - platou termic scurtat (3-4 zile) în insuficiența luteală;
 - platou termic prelungit (peste 12 zile) în chistul luteic sau sarcina de vârstă mică;
 - valori în totalitate peste 37^0 în hipertiroidie (curba rămâne bifazică) (fig. 196 C);
 - valori sub 37^0 în hipotiroidie (fig. 196 D);
 - valori uniforme ale T^0B în anovulație.

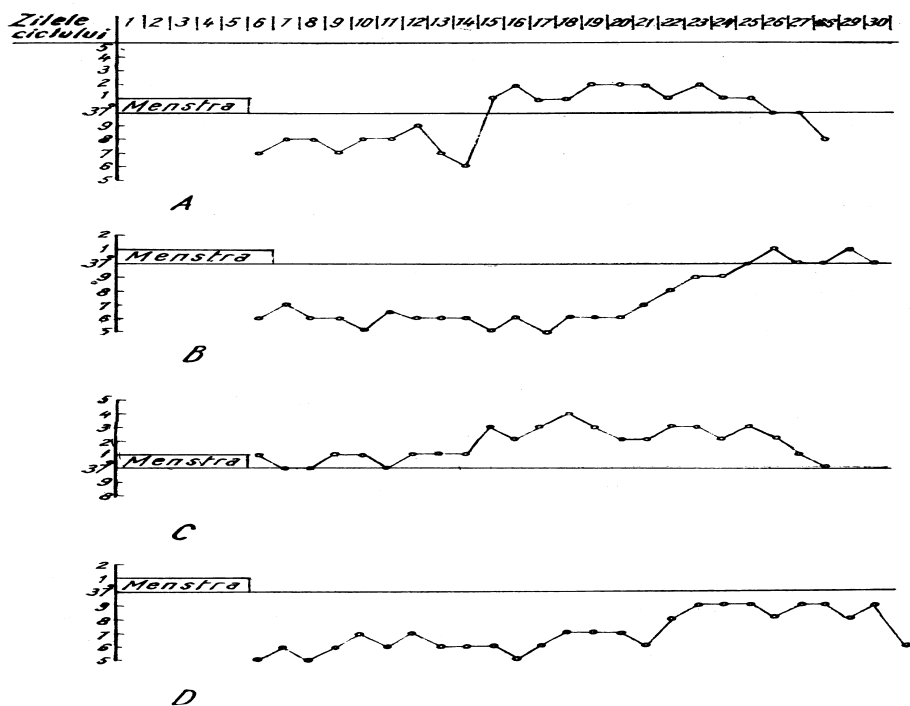


Fig. 196. Variații ale temperaturii bazale în:

A – ciclul ovarian normal; B – insuficiența luteică; C – hipertiroidie; D – hipotiroidie.

Termografia tiroidiană

Asocierea termografiei cu scintigrafia dă rezultate semnificative pentru elucidarea diagnosticului diferențial al nodulilor tiroidieni.

- Astfel, un nodul „rece“ scintigrafic, care rămâne „rece“ și după examenul termografic, are șanse să fie benign, iar un nodul „rece“ izotopic, devenit „cald“ la termografie, este suspectat de malignitate.

Testosteronul plasmatic

Apreciază hormonogeneza testiculară. Are un ritm circadian sincronizat cu cel al cortizolului și un ritm sezonier cu valori crescute toamna.

Circulă legat de TeBG, forma activă fiind cea liberă. Semnalăm că estrogenii exogeni și hormonii tiroidieni cresc capacitatea de legare a TeBG, scăzând fracțiunea liberă.

- Valori normale:
 - bărbat 2-9 ng/ml;
 - femeie 0,1-0,9 ng/ml.
- Valori crescute în:
 - tumori testiculare;
 - pubertate precoce adevărată;
 - arenoblastoame;
 - virilisme.
- Valori scăzute în:
 - hiporhitia hipogonadotropă;
 - hiporhitia hipergonadotropă.

Studierea dinamică a secreției de testosteron plasmatic se face prin proba de supresie suprarenală cu *Dexametazonă*, aplicată concomitent cu stimularea gonadică cu HCG (v. *Gonadotropii*).

- Posibilități de răspuns:
 - răspuns pozitiv în insuficiența orhitică secundară (hipofizară) – crește testosteronul seric;

- la copii, creșterea hormonală este însoțită și de mărirea în volum a testiculelor.

Menționăm, de asemenea, dozarea testosteronului glicuronid produs de eliminarea testosteronului plasmatic, la care se adaugă și alți steroizi. Astfel, la nivelul ficatului, pielii etc., androstendionul și dehidroizoandrosteronul sunt convertiți în testosteron și conjugăți glicuronic, fără a intra în circulație ca testosteron liber. Acest proces explică excreția aproximativ dublă a T față de producția plasmatică.

- Valori normale:
 - la femeie: 5-25 mg/24 de ore;
 - la bărbat: 70-120 mg/24 de ore.

TCT – Tireocalcitonina

Dozarea sa prezintă interes în diagnosticul cancerului tiroidian al celulelor „C“, numit și cancerul medular.

- Valori normale: < 0,5 ng/ml (~ 60 pg/ml).
- Valori crescute în:
 - cancerul medular > 0,8 ng/ml;
 - feocromocitom;
 - tumori diverse carcinoide, între 0,5 și 5 mg/ml;
 - cancer bronșic cu celule mici, între 0,5 și 5 mg/ml.

Testul deprivării de lichide

Testul este util pentru efectuarea diagnosticului diferențial între diabetul insipid lezional și polidipsia psihogenă, argumentând absența sau inhibiția vasopresinei.

Se deshidratează bolnavul prin restricția ingestiei de lichide, până când pierde cca 3% din greutatea corporală și se măsoară din jumătate în jumătate de oră greutatea, cantitatea și densitatea urinei eliminate, tensiunea arterială și pulsul.

Posibilități de răspuns

- A.** toleranța ușoară și îndelungată a deprivării de lichide;
 - eliminarea unor cantități de urină din ce în ce mai mici și mai concentrate (densitatea crește rapid);
 - scăderea ponderală greoaie și tardivă.

Prezența acestor elemente infirmă diagnosticul de diabet insipid.

- B.** scăderea rapidă în greutate;
 - suportă cu greutate deprivarea: apărând agitație, angoasă, uneori gesturi necugetate pentru procurarea lichidelor;
 - hipotensiune arterială cu tahicardie;
 - deshidratare – uscarea tegumentelor, mucoaselor etc.

Acest răspuns este tipic pentru diabetul insipid lezional.

Testul de toleranță la glucoză

Apreciază dinamica glicemiei pe parcursul a 5 ore după ingestia a 100 g de glucoză.

Normal, curba glicemiei înregistrează în prima oră creșteri progresive, de până la 160 g‰, apoi scăderi progresive până la 0,80 g‰, în următoarele ore oscilând la valori de cca 1 g‰.

Variațiile cantitative ale glicemiei, precum și timpul lor de desfășurare dau referințe asupra factorilor care intervin în menținerea homeostaziei glicemice, în principal insulina, hormonii tiroidieni, cortizonul, hormonul somatotrop.

- În afecțiunile endocrine în care domină acțiunea factorilor hiperglicemianți (hipertiroidie, hipercatecolaminemie, hipersomatotropisme, hipercortizolism) se ating valori maxime ale glicemiei care depășesc 160 g‰, dar și valori minime care se situează sub 60 g‰.

Uneori suma valorilor din prima și a doua oră depășește 3 g‰.

Sunt stări prediabetice (diabet metatiroidian, diabet steric etc.) care, prin hiperglicemia produsă, pot solicita până la epuizare pancreasul, transformându-se în stări diabetice.

- În afecțiunile endocrine în care domină acțiunea factorilor hipoglicemianți (hiperinsulinism) sau în care există hipotonia factorilor hiperglicemianți (mixedem, boala Addison, panhipofizie), curba hiperglicemiei provocate are aspect plat, cu valori către limita inferioară a normalului sau sub această limită.

Testul de vasopresină (retrohipofiză)

Face diagnosticul diferențial între diabetul insipid hipotalamo-hipofizar și cel nefrogen.

Se folosește vasopresina în doză de 5 U.I. administrată subcutan sau 5 ctg de pulbere de retrohipofiză administrată prin prizare sau Adiuretin (1-dezamino-D-arginin-vasopresină), o picătură pe mucoasa nazală.

În diabetul renal se păstrează aceeași poliurie și polidipsie, fără modificarea densității osmolarității, pe când în diabetul insipid lezional hipotalamo-hipofizar fenomenele se amendează.

TSH – Hormonul tireotrop hipofizar

Secreția prezintă valori maxime în primele ore ale dimineții.

- Valori normale bazale (RIA):
 - 2-6 mU./ml;
 - 2-3 mU./ml la copil și adult;
 - până la 6 mU./ml la vârstnici.
- Valori crescute în:
 - prima săptămână de viață;
 - insuficiența tiroidiană primară;
 - gușile prin defecte enzimatice;
 - tiroidite;

- hipertiroidie prin TSH (adenom hipersecretant – foarte rar).

• Valori scăzute în:

- toate formele de hipertiroidism (în afară de cea prin exces de TSH), boala Graves-Basedow, adenomul toxic, factice etc.;
- insuficiența hipotalamo-hipofizară.

Teste dinamice – apreciază funcționalitatea axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian.

1. Testul de stimulare la TRH (tireoliberină sau *Thyreotropin releasing hormone*)

- apreciază integritatea hipotalamohipofizară prin controlul secreției și excreției de TSH.

Se administrează i.v. 200-240 mg TRH și se dozează la 0 min., 30 min., 60 min., 90 min., 120 min. TSH și la 3-4 ore, hormonii tiroidieni – T_3 , T_4 .

În mod normal apare o creștere francă, cu pisc la 30 min., valorile TSH-ului atingând 8–16 mU./ml. Revenirea la cifrele de bază se observă la 120 min.

Face diagnosticul diferențial al locului leziunii, hipotalamică sau hipofizară, în insuficiențele tiroidiene secundare.

• Răspuns pozitiv în:

- insuficiența tiroidiană de origine hipotalamică, cu valori crescute față de normal, dar apărute tardiv.

• Răspuns negativ în:

- insuficiența tiroidiană de origine hipofizară;
- insuficiența tiroidiană primară;
- tireotxicoză – TRH-ul exogen nu provoacă eliminare de TSH exogen, datorită blocării sale de către T_3 .

În sindromul amenoree-galactoree, dozarea înainte și după administrarea de TRH evidențiază:

- răspuns minim sau absent în prolactinom (nivelul de PRL este deja foarte crescut);
- răspuns pozitiv în formele netumorale.

2. Testul de stimulare cu TSH (*Querido și Stanbury*)

Investighează funcționalitatea parenchimului tiroidian și face diagnosticul diferențial între insuficiența tiroidiană centrală, hipofizară și mixedemul primar, tiroidian.

Se dozează hormonii tiroidieni, se efectuează radioiodocaptarea și scintigrama tiroidiană înainte și după administrarea tireotrofinei hipofizare (10 U.I. zilnic, timp de 3 zile).

• Răspuns pozitiv în:

- insuficiența tiroidiană secundară hipofizară;
- în adenomul toxic tiroidian evidențiază scintigrafic țesutul tiroidian pus în repaus prin blocarea TSH-ului endogen de către excesul de T_3 dat de adenom.

• Răspuns negativ în:

- insuficiența tiroidiană primară (mixedem);
- atrofiile tiroidiene majore din insuficiențele hipofizare (necesită stimulare prelungită pentru refacere morfologică).

3. Testul de supresie cu T_3 (*Werner*)

Explorează păstrarea sau nu a mecanismului de conexiune inversă (*feedback*) în hipertiroidisme.

Proba constă în administrarea timp de 10 zile a câte 100 mg de T_3 , cu efectuarea inițială și finală a iodocaptării tiroidiene.

Răspuns pozitiv (*feed-back* negativ păstrat) în:

- scăderea cu 50-60% a radioiodocaptării fără *rebound* final;

Răspuns negativ (*feed-back* anormal pozitiv) în:

- creșterea radioiodocaptării față de valorile bazale, ce presupune descărcare de TSH.

Răspuns absent în:

- scăderea sub 25% din valoarea de bază.

Testul este valabil în hiperfuncția difuză tiroidiană și lipsit de valoare în adenomul toxic și boala Graves-Basedow (absența dependenței hipofizare).

T_3 (3, 5, 3') – Triiodotironina serică

Hormonul tiroidian activ

Concentrația sa în ser este de 50-60 de ori mai mică decât T_4 .

- Valori normale:

- la naștere: T_3 scăzut, T_4 crescut (geneza tiroidiană a T_3 scăzută și conversie periferică a T_4 în T_3 scăzută);
- la adult: 80-180 ng/mL;
- în sarcină: crescut cu 50% față de normal.

Concentrația plasmatică a T_3 este în general concordantă cu a T_4 și invers proporțională cu vârsta, după 65 de ani intervenind o scădere a nivelului de T_3 plasmatic, datorită scăderii conversiei periferice din T_4 .

Neconcordanță între T_3 și T_4 întâlnim în (tabelul XXII):

Tabelul XXII

Concordanțe și discordanțe în concentrația hormonilor tiroidieni în plasmă (T_4 și T_3)

	T_4	T_3
• hipertiroidie (clasic) • TBG crescut • rezistență periferică la acțiunea hormonilor tiroidieni • hipertiroidie factice (T_4)	↑	↑
• T_3 Tireotxicoză • carență de iod	N	↑
• T_3 Tireotxicoză • carență de iod • hipertiroidie factice (T_3) • tratament T_3 • status post-radioterapie	↓	↑
• T_4 Tireotxicoză • tratament substitutiv T_4 • hipertiroidism izolat familială	↑	N
• eutiroidie • hipotiroidie cu sarcină (prin TBG crescut) • hipertiroidie cu TBG scăzut (genetic)	N	N
• hipotiroidie ușoară • carență severă de iod	↓	N
• T_4 Tireotxicoză • la naștere	↑	↓
• hipotiroidie severă • TBG scăzut • boli sistem severe	↓	↓

- guși endemice cu valori majorate ale T_3 ; clinic, se pot prezenta ca eutiroidieni, chiar dacă T_4 este scăzut;
- hipertiroidia prin exces de T_3 .
- Valori crescute în:
 - hipertiroidie;
 - supraalimentația (crește nivelul plasmatic al T_3 prin creșterea conversiei periferice a T_4).
- Valori scăzute în:
 - hipotiroidie;
 - alcoolism;
 - intoxicații cronice cu Pb, CO_2 , litiu etc.;
 - tratamente prelungite cu: dexametazonă, propiltiouracil, propranolol, amiodaron etc., care împiedică conversia;
 - anorexia nervoasă.

$T_4(3-5-3'-5')$ tetraiodotironina – Tiroxina serică

Tiroxina reprezintă principalul hormon tiroidian.

Tiroxina liberă este în echilibru dinamic cu cea legată de proteinele plasmatică.

Dozarea RIA a T_4 nu este influențată de contaminarea cu iod exogen sau prezența iodoproteinelor endogene.

- Valori normale:
 - nou-născut: 9-23 mg%;
 - sugar: 7-14 mg%;
 - adult: 5-14 mg%.

Cifrele variază în funcție de capacitatea de legare și concentrația TBG seric. La naștere, T_4 are valori mai mari (datorită creșterii TBG), iar la vârstnici T_4 tinde să scadă ușor după vârsta de 65 de ani.

- Valori crescute în:
 - hipertiroidie;

- sarcină (crește TBG);
- tratament cu estrogeni, contraceptive etc. (crește TBG).
- Valori scăzute în:
 - hipotiroidie;
 - tratament cu androgeni, anabolizanți de tipul steroizilor, corticoizilor etc.;
 - administrarea de Fenitoin, Clofibrat, heparină, Op'DDD, fenilbutazonă etc. (TBG parțial saturat).

Tomografia computerizată

Este o metodă imagistică radiologică, neinvazivă, de diagnostic, care se bazează pe diferența de densitate a țesuturilor explorate.

Tomografia computerizată pune în evidență:

- forma și structura țesuturilor examinate;
- prezența unor formațiuni tumorale cărora le poate preciza localizarea, dimensiunile, densitatea, vascularizația și raporturile anatomice cu formațiunile înconjurătoare (fig. 197);
- este de neînlocuit în explorarea formațiunilor intracraniene (tumori hipofizare etc.);
- folosirea substanței iodate de contrast crește sensibilitatea metodei în ceea ce privește localizarea și vascularizația formațiunilor tumorale;
- este o investigație folosită în dinamica evoluției afecțiunilor tumorale endocrine, apreciind evolutivitatea afecțiunii și eficiența terapeutică;
- oferă clinicianului posibilitatea de a alege alternativa terapeutică cea mai adecvată, iar chirurgului imaginea reală a unei tumori, cu rapoartele sale anatomice;

- singurul dezavantaj este acela al iradierii și, deci, a imposibilității de a efectua acest examen la femeia însărcinată.



Fig. 197. Aspect CT de adenom hipofizar.



Fig. 198. Aspect CT de tumoră suprarenală.

Ultrasonograma tiroidiană

Ultrasonograma tiroidiană este utilă pentru:

- localizarea și măsurarea zonelor din tiroidă cu modificări morfologice;
- obținerea de date despre conținutul nodulilor tiroidieni – mase solide (fig. 199 A) sau chisturi (fig. 199 B și C) (coloide, hematoame sau abcese) – sau cu structură mixtă (structuri solide care au suferit degenerescență chistică);
- stabilește zona de puncționat și ghidează acul de puncție;
- poate evidenția modificări de structură specifice unor boli tiroidiene (fig. 200);
- evidențiază devierea traheei și eventuale adenopatii latero-cervicale;
- urmărește modificările de volum ale unei gusi nodulare sub tratament;

- estimează greutatea glandei tiroide – utilă în calcularea dozei de radioiod;
- se poate utiliza în mod repetat și fără risc (la gravide, copii etc.).

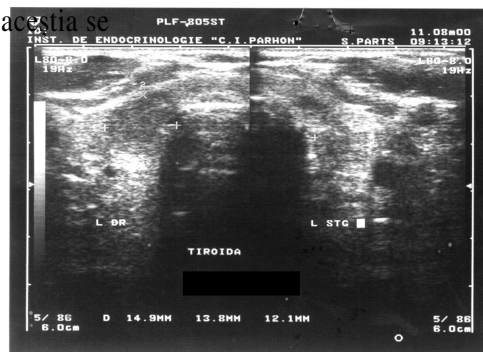
Menționăm utilizarea metodei ultrasonografice și la explorarea altor glande endocrine sau în alte afecțiuni endocrine: paratiroidă, suprarenală, gonade, sân etc. (fig. 201).

Vârsta osoasă

Examen radiologic important ce apreciază tulburările de osteogeneză prin stabilirea momentului, ordinii de apariție și gradului de dezvoltare a nucleilor de osificare.

Ținând seama de faptul că diferiți nucleu de osificare își fac apariția într-un anumit moment al vieții și într-o anumită ordine, ca și de faptul că în cursul creșterii copilului

aceștia se



A



B



C

Fig. 199. Ecografie tiroidiană.

A. Nodul hipodens de 1,5/1,1 cm; B. Lob drept cu un nodul de 1,5/1,1 cm, hipodens; C. Lob stâng cu mai mulți noduli hipodens.

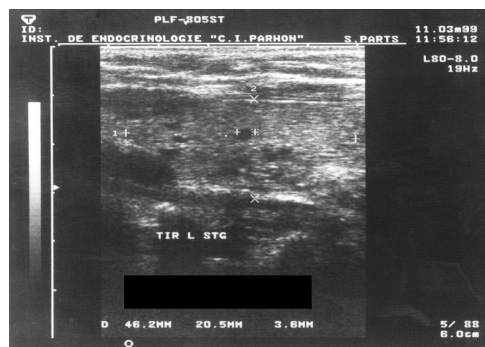


Fig. 200. Ecografie tiroidiană – lob stâng cu mai multe formațiuni chistice.

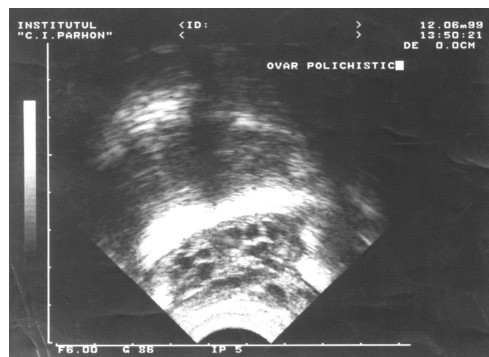


Fig. 201. Ecografie ovariană – aspect de ovar polichistic.

aceștia se dezvoltă, apropiindu-se de forma și mărimea definitivă, se pot stabili scheme ale mărimea definitivă, se pot stabili scheme ale vârstei osoase, corespunzătoare diferitelor vârste cronologice (fig. 202).

Prezentăm numai nucleii absolut necesari pentru interpretarea corectă a vârstei osoase:

- osul mare – în luna a III-a de viață;
- osul cu cârlig – în luna a IV-a de viață;
- extremitatea distală a radiusului – 9-12 luni;
- epifiza metacarpianului I – 1 1/2 ani;
- falange și piramidal – 2 1/2 ani;
- semilunar – 3 1/2 ani;
- scafoid, trapez, trapezoid – 4 1/2 ani;

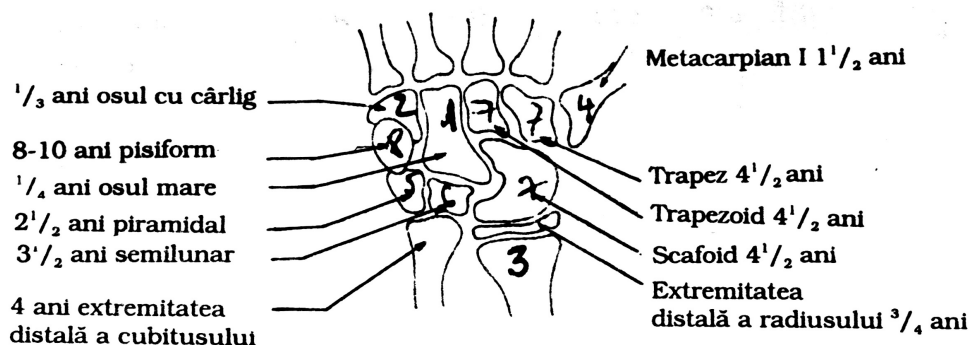


Fig. 202. Vârsta osoasă la nivelul oaselor carpiene (vârsta medie de apariție a nucleilor de osificare).

- epifiza distală a cubitusului – 4 ani;
- trohleea humerusului – 7 1/2 ani;
- pisiform – 8 ani fete, 10 ani băieți;
- epicondilul lateral al humerusului – 12 1/2 ani;
- închiderea cartilajului de creștere al metacarpianului I – 14 1/2 ani;
- nucleii epifizari ai ileonului și ischi-
onului – 15 1/2 ani;
- închiderea cartilajului de creștere al
epifizelor distale ale radiusului și cubi-
tusului – 20-22 de ani.

Menționăm că la naștere copilul prezintă un număr de nucleii de osificare. Modificarea numărului acestora sau absența lor ne indică exact timpul de debut al unor afecțiuni endocrine grave (de exemplu, mixedemul congenital). Enumerăm nucleii apăruiți înainte de naștere:

- calcaneul – luna a IV-a intrauterin;
- astragalul – luna a VII-a intrauterin;
- epifiza distală a femurului – luna a VIII-a intrauterin;
- epifiza proximală a tibiei – luna a IX-a intrauterin la băieți.

Tulburări ale vârstei osoase

Nanismul hipofizar pur – nucleii de osificare anormali ca mărime (mai mici), momentul de apariție fiind normal. Orice întârziere indică asocierea unui grad moderat sau major de hipotiroidism. Cartilajele de creștere rămân deschise mult timp (a 3-a/a 4-a decadă de viață).

Mixedemul congenital – obligatoriu se constată întârzierea apariției și dimensiunile diminuate ale nucleilor de osificare. Absența acestui element contestă diagnosticul de mixedem congenital. Adesea lipsesc nucleii cu moment de apariție intrauterin. Se asociază cu disgeneziile epifizare ale oaselor lungi.

Hipertiroidismul la copil – precocitatea apariției punctelor de osificare. Există o oprire prematură a creșterii, prin diferențiere osoasă precoce și prin închiderea înainte de termen a cartilajelor de creștere.

Sindromul adrenogenital – vârsta osoasă corespunzătoare unei vârste cronologice mai mari. După o perioadă de creștere rapidă, apare hipotrofia staturală, ca urmare a sudării precoce a cartilajelor de creștere.

EXEMPLU DE CHESTIONAR PENTRU STUDENȚI ÎNTREBĂRI CU UN SINGUR RĂSPUNS

1. Care dintre următoarele mijloace terapeutice nu face parte din arsenalul terapeutic al acromegaliei:

- a. sandostatinul;
- b. hipofizectomia pe cale transfrontală;
- c. ciproheptadina;
- d. roentgenoterapia hipofizară;
- e. bromocriptina.

2. Secreția de prolactină este inhibată de unul dintre următoarele medicamente:

- a. clorpromazina;
- b. metoclopramid;
- c. alfametildopa;
- d. bromocriptina;
- e. anticoncepționalele orale estro-progestative.

3. Terapia insuficienței hipofizare nu se face cu tropi hipofizari din următoarele motive, cu excepția:

- a. tropii hipofizari induc formarea de autoanticorpi, cu scăderea progresivă a efectului lor;
- b. timpul de înjumătățire al acestor hormoni este foarte lung;
- c. calea de administrare parenterală este greu acceptată de bolnav;
- d. investiția materială pentru procurarea lor este excesivă;
- e. nu au fost în totalitate sintetizați.

4. Craniofaringiomul:

- a. este cea mai frecventă tumoare intracraniană a adultului;
- b. este o tumoare displazică, provenind din resturile pungii lui Rathke;
- c. se însoțește de accelerarea creșterii staturale la copil;
- d. spre deosebire de adenomul hipofizare, nu prezintă calcificări;
- e. induce pseudopubertate precoce.

5. SIADH a fost definit de Schwartz și Bartter pe baza următoarelor criterii, cu o excepție:

- a. hiponatremie cu osmolaritate plasmatică adecvat scăzută;
- b. osmolaritate urinară superioară celei plasmatice;
- c. excreție renală scăzută de sodiu;
- d. absența hipotensiunii, hipovolemiei și stărilor edematoase;
- e. funcție renală și suprarenală normale.

6. Care dintre următoarele afirmații referitoare la diabetul insipid central este falsă:

- a. densitatea urinară este scăzută;
- b. clearance-ul apei libere este negativ;
- c. osmolaritatea urinară este scăzută;
- d. în timpul probei de deshidratare, volumul urinar nu scade, iar densitatea urinară se menține scăzută;
- e. administrarea desmopresinei duce la scăderea diurezei și la creșterea densității urinare.

7. În sindromul Nelson pot apărea următoarele modificări, cu o excepție:

- a. melanodermie;
- b. sindrom de compresiune opto-chiasmatică;
- c. valori crescute ale ACTH-ului plasmatic;
- d. modificări radiologice selare;
- e. valori crescute ale 17OHCS urinari.

8. Care dintre următoarele afecțiuni nu se asociază cu deficit de creștere staturală:

- a. mixedemul congenital
- b. sindromul Turner;
- c. sindromul Klinefelter;
- d. nanismul hipofizar;
- e. sindromul Cushing apărut la copil.

9. Următoarele manifestări clinice sunt prezente în tireotxicoză, cu o excepție:

- a. scăderea ponderală cu apetit normal sau crescut;
- b. tahicardie sinusală;
- c. tegumente reci, aspre și uscate;
- d. tremurături ale extremităților;
- e. accelerarea tranzitului intestinal.

10. În care dintre următoarele forme de tireotxicoză radioiodocaptarea tiroidiană este scăzută:

- a. Boala Graves-Basedow;
- b. Gușa multiheteronodulară toxică;

- c. Struma ovarii;
- d. Tireotropinomul;
- e. Adenomul toxic tiroidian.

11. Care este etiopatogenia unui caz de mixedem congenital cu gușă:

- a. autoimună;
- b. deficit de TSH;
- c. agenezie tiroidiană;
- d. deficite enzimatice în sinteza hormonilor tiroidieni;
- e. nici una dintre cele enumerate mai sus.

12. Care afirmație referitoare la tiroidita acută este falsă:

- a. afecțiunea este determinată de infecții cu germeni piogeni;
- b. simptomele locale sunt reprezentate de: tumor, rubor, calor, dolor;
- c. anticorpii antitireoglobulinici sunt în titru crescut;
- d. leucocitoza este importantă;
- e. radioiodocaptarea este scăzută, dar revine la normal după remiterea inflamației.

13. Tiroidita limfocitară cronică Hashimoto se caracterizează prin următoarele, cu o excepție:

- a. se asociază cu anticorpi antitiroglobulinici și antimicrozomiali;
- b. poate evolua cu hipotiroidie sau hipertiroidie;
- c. se asociază adesea cu alte boli autoimune;
- d. este precedată de o infecție acută de căi respiratorii superioare;
- e. histopatologic se evidențiază infiltrația limfoplasmocitară difuză.

14. Iodul radioactiv nu este folosit în:

- a. investigarea funcției tiroidiene;
- b. tratamentul bolii Graves-Basedow;
- c. tratamentul adenomului toxic tiroidian;
- d. tratamentul carcinomului medular tiroidian
- e. tratamentul carcinomului tiroidian foliculo-papilar.

15. Care dintre următoarele forme de cancer tiroidian are ca marker diagnostic și prognostic calcitonina:

- a. carcinomul nediferențiat;
- b. carcinomul papilar;
- c. carcinomul folicular;
- d. carcinomul medular tiroidian;
- e. toate formele menționate.

16. Din tabloul clinic al hiperparatiroidismului primar nu fac parte:

- a. durerile osoase;**
- b. sindromul poliuro-polidipsic;
- c. semnele de hiperexcitabilitate neuromusculară;
- d. nefrocalcinoza;
- e. episoadele de pancreatită.

17. Osteoporoza poate apărea în următoarele boli endocrine, cu o excepție:

- a. sindromul Cushing;
- b. hiperparatiroidismul primar;
- c. hipotiroidie;
- d. sindromul Turner;
- e. hipertiroidie.

18. Corticosuprarenalele sunt atrofiate în:

- a. boala Cushing;
- b. tumori cu secreție ectopică de ACTH;
- c. sindrom adrenogenital congenital prin deficit de 21-hidroxilază;
- d. hipercorticismul iatrogen prin tratament îndelungat cu preparate cortizonice;
- e. hipercorticismul reactiv.

19. Secreția de ACTH este crescută în următoarele situații, cu o excepție:

- a. boala Addison;
- b. sindromul Nelson;
- c. boala Cushing;
- d. sindromul adrenogenital congenital;
- e. hipercorticismul iatrogen prin tratament cu analogi ai cortizolului.

20. Testul de supresie cu Dexametazonă 8 mg x 2 este pozitiv în:

- a. boala Addison;
- b. boala Cushing;
- c. tumori cu secreție ectopică de ACTH;
- d. tumori corticosuprarenale hipersecretante de glucocorticoizi;
- e. displazia micronodulară adrenocorticală bilaterală.

21. În sindromul adrenogenital congenital, sindromul de virilizare este însoțit de HTA în:

- a. deficitul parțial de 21-hidroxilază;
- b. deficitul total de 21-hidroxilază;
- c. deficitul de 11 β -hidroxilază;
- d. deficitul de 3 β ol-dehidrogenază;
- e. deficitul de 20-22 desmolază.

22. Din tetrada clinică specifică bolii Addison, nu face parte:

- a. pigmentația tegumentelor și mucoaselor;
- b. astenia neuromusculară;
- c. hipertensiunea arterială;
- d. tulburările gastrointestinale;
- e. hipotonia cardiovasculară.

23. Insuficiența corticosuprarenală primară se deosebește clinic de cea secundară prin:

- a. valori mai scăzute ale tensiunii arteriale în forma primară;
- b. culoarea tegumentelor;
- c. rezistența la post alimentar mai scăzută în forma secundară;
- d. toate elementele clinice enunțate;
- e. nici unul dintre elementele clinice enunțate.

24. Care dintre următoarele tumori nu este componentă a sindromului de neoplazie endocrină multiplă tip 1:

- a. insulinomul;
- b. prolactinomul;
- c. carcinomul medular tiroidian;
- d. adenomul paratiroidian;
- e. adenomul hipofizar hipersecretant de STH.

25. Sindromul poliuro-polidipsic poate apărea în următoarele afecțiuni, cu o excepție:

- a. hiperparatiroidismul primar;
- b. diabetul zaharat decompensat;
- c. hiperaldosteronismul primar;
- d. craniofaringiom;
- e. boala Addison.

26. Care dintre următoarele afecțiuni nu face parte din tabloul clinic al poliendocrinopatiilor autoimune tip I:

- a. boala Addison;
- b. diabetul zaharat tip I;
- c. hipoparatiroidismul;
- d. candidoza cutaneo-mucoasă;
- e. vitiligo.

27. Testul Barr este pozitiv în:

- a. sindromul Turner;
- b. sindromul testiculului feminizant;
- c. sindromul Klinefelter;
- d. la sexul masculin;
- e. disgenezia gonadală pură.

28. Hipogonadismul hipogonadotrop poate apărea în următoarele afecțiuni, cu excepția:

- a. gigantismului;
- b. sindromului Klinefelter;
- c. prolactinomului;
- d. sindromului Cushing;
- e. sindromului Sheehan.

29. Urmărirea ovulației la o femeie se poate face prin următoarele metode, mai puțin una:

- a. curba temperaturii bazale;
- b. ecografia utero-ovariană;
- c. dozarea progesteronului plasmatic în ziua a 14-a a ciclului menstrual;
- d. examenul mucusului cervical (fenomenul de ferigă preovulator și scăderea filanței postovulator);
- e. frotiul citovaginal cu indice acidofil de 50% în ziua a 14-a a ciclului menstrual.

30. Care dintre următoarele afirmații referitoare la sindromul Klinefelter este falsă:

- a. cromatina sexuală este pozitivă;
- b. ginecomastia este frecventă, dar nu obligatorie;
- c. organele genitale externe sunt masculine;
- d. cariotipul are formula 47XXY;
- e. fertilitatea poate fi indusă prin tratament cu gonadotropi.

ÎNTREBĂRI CU MAI MULTE RĂSPUNSURI CORECTE

31. Care dintre următoarele acțiuni pe metabolismul glucidic aparțin glucocorticoizilor:

- a. activarea absorbției intestinale a glucozei;
- b. scăderea glicogenolizei musculare;
- c. inhibarea hexokinazei;
- d. activarea neoglucogenezei hepatice;
- e. activarea glucozo-6-fosfatazei.

32. Parathormonul exercită următoarele efecte biologice:

- a. la doze mici și în administrare discontinuă are efect anabolic pe os, stimulând formarea osoasă;
- b. scade eliminarea renală de calciu prin creșterea reabsorbției sale tubulare;
- c. scade absorbția digestivă a calciului;
- d. crește eliminarea renală a fosforului;
- e. inhibă activitatea 1α -hidroxilazei renale, scăzând secreția de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

33. Care dintre următoarele semne clinice nu fac parte din tabloul clinic al mixedemului:

- a. constipația;
- b. matitate cardiacă mărită;
- c. termofobia;
- d. semnul Hertoghe;
- e. bradipsihia.

34. Tiroidita subacută se caracterizează prin:

- a. etiologia virală;
- b. VSH crescut peste 100 mm;
- c. Număr de leucocite mult crescut;
- d. RIC tiroidiană scăzută;
- e. Fenomene de tireotxicoză care răspund la terapia cu antitiroidiene de sinteză.

35. Care dintre următoarele forme de tireotxicoză se însoțesc de hipofuncție tiroidiană:

- a. boala Graves-Basedow;
- b. struma ovarii;
- c. tireotxicoza din tiroidite și neoplasme;
- d. adenomul toxic tiroidian;
- e. tireotxicoza prin creșterea conversiei T_4 în T_3 .

36. Adenomul toxic tiroidian Plummer este o formă clinică de tireotxicoză caracterizată prin:

- a. fenomene de tireotxicoză intense sau paroxistice;
- b. formațiune nodulară tiroidiană;
- c. aspect de nodul cald pe scintigramă;
- d. scintigramă cu captare neuniformă, cu zone hipercaptante alternând cu zone hipocaptante;
- e. PBI are valori scăzute.

37. Tratamentul comei mixedematoase are ca obiective:

- a. combaterea insuficienței adrenale;
- b. ventilația asistată;
- c. corectarea hiperglicemiei;
- d. substituția tiroxinică;
- e. combaterea hipotermiei.

38. Sindromul de neoplazie endocrină multiplă de tip 2 asociază:

- a. adenom hipofizar;
- b. carcinom medular tiroidian;
- c. feocromocitom;
- d. adenom sau hiperplazie paratiroidiană;
- e. gastrinom.

39. Următorii hormoni exercită acțiuni anabolice la nivelul metabolismului proteic:

- a. insulina;
- b. hormonul somatotrop;
- c. glucocorticoizii;
- d. hormonii androgeni adrenali;
- e. hormonii tiroidieni în doze mari.

40. Elementele de masculinizare care apar în cadrul sindromului adrenogenital postpuberal sunt:

- a. apariția pilozității pe zone topografice masculine;
- b. apariția acneei;

- c. diminuarea volumului glandelor mamare;
- d. amenoreea;
- e. hipertrofia clitoridiană.

41. Care dintre următoarele forme de cortizolotoxicoză sunt independente de ACTH:

- a. displazia micronodulară pigmentată bilaterală;
- b. sindromul pseudo-Cushing alcoolic;
- c. sindromul Ițenko-Cushing;
- d. cortizolotoxicoza prin administrare prelungită și în doze mari de glucocorticoizi;
- e. hipercorticismul reactiv.

42. Hiperaldosteronismul primar se caracterizează prin:

- a. hipertensiune arterială sistolo-diastolică benignă, bine tolerată de bolnav;
- b. astenie musculară;
- c. hiperexcitabilitate neuromusculară;
- d. sindrom poliuro-polidipsic;
- e. valori crescute ale potasiului seric.

43. Sindromul suprarenogenital congenital prin deficit de 21-hidroxilază se caracterizează prin:

- a. induce atrofie adrenală bilaterală;
- b. se transmite ca un defect autozomal dominant;
- c. asociază la sindromul de androgenizare insuficiența gluco- și mineralocorticoidă;
- d. se ameliorează după administrarea de Dexametazonă;
- e. se însoțește de hipertensiune arterială.

44. Care dintre afirmațiile următoare referitoare la feocromocitom sunt adevărate:

- a. HTA paroxistică survine pe un fond de TA normală sau HTA permanentă;
- b. tulburările de ritm cardiac, tahicardia și cefaleea sunt, alături de HTA, elemente definitorii ale crizei vegetative paroxistice;
- c. dozarea adrenalinei în plasmă este testul care confirmă diagnosticul de feocromocitom;
- d. blocajul receptorilor beta-adrenergici permite controlul tensiunii arteriale;
- e. ablația chirurgicală este unica soluție terapeutică eficientă.

45. Excesul de glucocorticoizi produce următoarele efecte cu consecințe asupra osului:

- a. crește sensibilitatea celulelor intestinale la efectele $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}$;
- b. crește formarea și activarea osteoclastelor;
- c. induce un hiperparatiroidism secundar;
- d. stimulează direct eliberarea PTH;
- e. stimulează sinteza osteocalcinei.

46. Cauze ale pseudopubertății precoce izosexuale la băieți sunt:

- a. hiperplazia adrenală congenitală (deficit de 21-hidroxilază sau de 11-hidroxilază);
- b. hamartom hipotalamic;
- c. tumori secretante de HCG;
- d. tumori testiculare;
- e. administrare de steroizi anabolizanți.

47. Sindromul Turner se caracterizează prin:

- a. hipotrofie staturală marcată și disarmonică;
- b. cariotip 46, XX;
- c. malformații somatice;
- d. insuficiență ovariană severă;
- e. prezență a streak-gonadei.

48. Dintre insuficiențele orhite primare fac parte:

- a. testiculul feminizant;
- b. sindromul de agenezie leydigiană;
- c. sindromul Royer;
- d. sindromul Morsier-Kallmann;
- e. sindromul Prader-Willi.

49. O spermogramă normală se caracterizează prin:

- a. volum în medie 2-5 ml;
- b. culoare opalescentă, gălbuie sau cenușie;
- c. număr de spermatozoizi între 10 și 20 milioane/ml;
- d. pH în medie 7,8;
- e. forme normale – 55%.

50. Curba temperaturii bazale:

- a. în mod normal are 4 faze;
- b. platoul termic este prelungit în insuficiența luteală;
- c. valorile sunt uniforme în caz de anovulație;
- d. platoul termic este scurtat în hipertiroidie;
- e. valori sub 37 grade apar în hipotiroidie.

BIBLIOGRAFIE

1. BATES B. - Guide de l'examen clinique. Office des Publications Universitaires, Quebec, 1982.
2. BENTLEY P.J. - Endocrine Pharmacology, Cambridge University Press, 1980.
3. BROOKE G.D. CHARLES - Clinical Pediatric Endocrinology, Blackwell Scientific Publications, Oxford - Londra - Edinburg - Boston - Melbourne, 1981.
4. COLLINS R.D. - Dynamic differential diagnosis, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1981.
5. DUMITRACHE C. - Corticosuprarenala, în: Endocrinologie (sub red. Marcela Pitiș), Edit. Didactică și Pedagogică, București, 1985.
6. DUMITRACHE C. - Fiziologia și fiziopatologia glandei corticosuprarenale în: Fiziopatologia glandelor endocrine (sub red. I. Teodorescu Exarcu), Edit. Medicală, București, 1987.
7. DUMITRACHE C., GRIGORIE D., POIANĂ C. - Osteoporoza - aspecte metabolice și endocrine, Editura Medicală Amaltea, București, 1985.
8. FELIG PHILIP, BAXTER D.L. BROADUS E. A., FROHMAN A.L. - Endocrinology and Metabolism, McGraw-Hill Book Co., New York-St. Louis-San Francisco, 2nd Editlon, 1995.
9. GREENSPAN S.F., FORHAM H.P. - Basic and Clinical Endocrinology, Lange Medical Publications, Los Altos, 1995.
10. GROOT DE L.J. - Endocrinology, Grune and Stratton Inc., New York, 3rd Edition, 1995.
11. HADZIESELIMOVIC F. - Cryptorchidism, Management and Im-plications. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1983.
12. HARRISON'S-Textbook of intenal Medicine, 13th Edit, McGraw-Hill Book Co. New York-St. Louis-San Francisco, 1994.
13. HAZARD J., PERLEMUTER L. - Abrégé d'endocrinologie, Masson et Cie, Paris, 1978.
14. IONESCU B., DUMITRACHE C. - Diagnosticul bolilor endocrine, Edit. Medicală, București, 1988.

15. IONESCU B., DUMITRACHE C. - Semiologia bolilor endocrine, Edit. Medicală, București, 1983.
 16. IONESCU B., DUMITRACHE C. - Sexualizarea normală și patologică, Edit. Medicală, București, 1987.
 17. IONESCU B., DUMITRACHE C. -Tratamentul bolilor endocrine, Edit. Medicală, București, 1990.
 18. IONESCU B., DUMITRACHE C., PLEȘA E. - Ovarul polichistic virilizant, Edit. Medicală, București, 1984.
 19. ISPAS I., ROXIN T. - Radiologia în bolile endocrine, Edit. Medicală, București, 1959.
 20. JOB J.C., PIERSON M. - Endocrinologie pédiatrique et croissance, Flammarion Médecine Sciences, Paris, 1981.
 21. KEMPE C.H., SILVER K.H., O'BRIEN D., FULGINITI A.V. - Current Pediatric Diagnosis and Treatment, 9th Edition, Appleton and Lange, Middle East Edition, 1987.
 22. KRIEGOR T.D., BARDIN C.W. - Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, The C.V. Mosby Co., Saint Louis-Toronto-Londra, 1986.
 23. LABHART ALEXIS - Clinical Endocrinology, Theory and Practice, Springer, Berlin-Heidelberg-NewYork-Londra-Paris-Tokyo, 1986.
 24. MATE G., RICHET G. -Sémiologie médicale, Flammarion, Paris, 1981.
 25. MAZZAFERRI L.E. - Endocrinology, Medical Examination Publishing Co. Inc., Excerpta Medica Company, New York, 1982.
 26. MILCU Ș. - Tratat de endocrinologie clinică, Editura Academiei Române, București, 1992.
 27. WILLIAMS R. H. - Textbook of endocrinology , W.B. Saunders Company Ltd., Londra 8th Edition, 1992.
 28. ZBRANCA E. - Explorări paraclinice în endocrinologie, Edit. Junimea, Iași, 1981.
 29. BRECKWOLDT M., HEUMANN F., BRÄUER H. - Exempla endocrinologica, Pictorial atlas of the physiology and morfology of the endocrinE system, vol. I-II.
 30. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 342, apr, 20, 2000, p. 1210-1211.
 31. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 343, dec, 21, 2000, p. 266-275.
 32. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 343, jul, 26, 2001, p. 1885.
- *** REVISTA ROMÂNĂ DE ENDOCRINOLOGIE, EDITURA ACADEMIEI ROMÂNE, colecția 1990-1996.

CUPRINS

CUVÂNT ÎNAINTE	5
PARTEA I	11
SPECIFICITATEA HABITUSULUI ÎN ENDOCRINOPATII	13
Faciesul în endocrinopatii	13
Morfotipul în endocrinopatii	17
MODIFICĂRI ALE CAVITĂȚII BUCO-DENTARE	
INDUSE DE ENDOCRINOPATII	22
Modificări ale formei și volumului cavității bucale	22
TULBURĂRI OCULARE ÎN ENDOCRINOPATII	29
EXPRESIA TEGUMENTARĂ A JOCULUI HORMONAL	41
Temperatura tegumentelor	41
Umiditatea tegumentelor	41
Grosimea tegumentelor	42
Elasticitatea tegumentelor	43
Culoarea tegumentelor	44
Leziuni dermatozice sau dermatitice	46
PILOZITATEA – ELEMENT DE DIAGNOSTIC ÎN ENDOCRINOPATII	48
Modificări ale dezvoltării pilozității (distribuție și densitate)	49
Deficitele de dezvoltare a pilozității	50
Dezvoltarea excesivă a pilozității	50
Modificări ale calității firului de păr	52
Modificări ale culorii părului	52
Când se consideră că pilozitatea este patologică și semnificația ei	52
UNGHIILE ÎN ENDOCRINOPATII	54
Mărimea unghiilor	54

Forma unghiilor	54
Grosimea unghiilor	54
Suprafața unghiilor	55
Transparența unghiilor	55
Culoarea unghiilor	55
Duritatea unghiilor	55
RĂSPUNSUL MUSCULAR AL MODIFICĂRILOR HORMONALE	57
Modificările masei musculare	57
Modificările tonusului muscular	59
Modificările contracției musculare	59
Tulburările transmiterii neuromusculare	60
Tulburările proceselor metabolice specifice	63
OSUL – RECEPTOR MAJOR AL ANORMALITĂȚII ENDOCRINE INDUSE	
PATOLOGIC SAU CA ETAPĂ A ONTOGENIEI	65
Date de biologie osoasă	65
Tulburări ale dezvoltării oaselor	67
Tulburări ale structurii oaselor	70
SEMILOGIA CARDIOVASCULARĂ ÎN ENDOCRINOPATII	73
Modificări cardiace de volum	73
Tulburări ale dinamicii cardiace	74
Tulburări ale ritmului cardiac	76
Endocrinopatii cu ritm cardiac accelerat (hiperkineziile)	76
Endocrinopatii cu ritm cardiac lent (bradikineziile)	77
Modificări auscultatorii	77
Suflurile orificiale	78
Modificări ale tensiunii arteriale	78
Hipotensiunea arterială	78
Hipertensiunea arterială	79
Tulburări vasculare	80
Tulburări vasculare funcționale	80
Tulburări vasculare lezionale	81
Afectarea pericardului	82
TULBURĂRILE GASTROINTESTINALE ÎN PATOLOGIA ENDOCRINĂ	83
Tulburările de deglutiție	83
Modificări de volum ale tubului digestiv	83
Tulburări secretorii	84

Tulburări de kinetică	85
Tulburări dispeptice	86
Colecistopatiile endocrine	87
FOAMEA ȘI APETITUL ÎN ENDOCRINOPATII	88
Boli endocrine cu diminuarea sau pierderea foamei și a apetitului	89
Boli endocrine cu intensificarea sau exacerbarea foamei și a apetitului	90
Apetitul capricios	91
MODIFICĂRILE PONDERALE – ELEMENT DIAGNOSTIC ÎN PATOLOGIA ENDOCRINĂ	92
SEXUALIZAREA NORMALĂ ȘI PATOLOGICĂ – INTERESAREA SA ÎN MORBIDITATEA ENDOCRINĂ	103
Sexul cromozomial	107
Sexul gonadal	108
Semiologia organelor genitale interne (OGI)	109
Semiologia organelor genitale externe (OGE)	110
Semiologia sexualizării pubertare	112
DISFUNCTIA ERECTILĂ – MOTIVAȚIA DEPRIMĂRII VIEȚII SEXUALE	118
Funcția sexuală normală	119
Erecția	119
Mecanismele și specificitatea răspunsului sexual feminin	124
Determinismul activității sexuale	125
Tulburări ale dinamicii actului sexual	125
DISFUNCTIA SEXUALĂ LA BĂRBAT	128
DISFUNCTIA SEXUALĂ LA FEMEI	139
Tulburări ale dinamicii sexuale în endocrinopatii (scurtă enumerare)	141
MODIFICĂRI ALE ȘEII TURCEȘTI ÎN ENDOCRINOPATII	144
SINDROMUL MECANIC AL TUMORILOR HIPOFIZARE	152
CEFALEEA ÎN ENDOCRINOPATII	155
Cefaleea prin distensia mecanică a meningelui	155
Cefaleea vasculară	157
Cefaleea prin compresii nervoase	158
Cefaleea prin leziuni ale oaselor cutiei craniene	159

MODIFICĂRI MORFOLOGICE ALE GLANDEI TIROIDE	160
Modificări ale volumului tiroidei	161
Modificări ale consistenței tiroidei	162
Locul de dezvoltare a gușii	163
Tulburări prin compresiune determinate de gușă	164
SÂNUL ȘI INTERESAREA SA ÎN PATOLOGIA HORMONALĂ	166
Examenul obiectiv al sânelui	167
Mamela nou-născutului	167
Mamela în copilărie	168
Mamela în pubertate	168
Mamela la adult	168
Inspecția mamelei	168
Palparea mamelei	172
Sânul în sarcină	178
Sânul la menopauză	179
ROLUL HORMONILOR ÎN METABOLISMELE INTERMEDIARE	180
Rolul hormonilor în metabolismul glucidic	180
Rolul hormonilor în metabolismul proteic	183
Rolul hormonilor în metabolismul hidroelectrolitic	186
Rolul hormonilor în metabolismul calciului, fosforului și magneziului	195
PRINCIPII DE DIAGNOSTIC ÎN ENDOCRINOLOGIE	208
PRINCIPII DE TRATAMENT ÎN ENDOCRINOLOGIE	216
Metode terapeutice	217
Metode nespecifice	217
Metode specifice	223
IATROGENIA ENDOCRINĂ – INCOMPETENȚĂ SAU ALTERNATIVĂ TERAPEUTICĂ	230
RELAȚIA MEDIC-BOLNAV	235
STRES, SURSĂ DE INFORMAȚIE, ELEMENT DE DIAGNOSTIC	235
PARTEA A II-A	237
TUMORILE HIPOFIZARE	239
Generalități	239
Adenoame hipofizare	241
ACROMEGALIA HIPERSOMATOTROPISMUL ADULTULUI	251

Etiopatogenia acromegaliei	251
Fiziopatologia acromegaliei	252
Semiologia clinică	252
Manifestări subiective	253
Manifestări clinice obiective	254
Modificările hipofizare morfo-funcționale	263
Modificările morfologice ale acromegaliei nedepistate clinic	264
Modificări metabolice	266
GIGANTISMUL HIPOFIZAR	268
HIPERSOMATOTROPISMUL COPILULUI	268
GIGANTISMUL ACROMEGAL	271
SINDROMUL HIPERPROLACTINIC	274
ADENOMUL TIREOTROP	280
Adenomul tireotip funcțional	280
Adenomul tireotrop reactiv	281
ADENOMUL GONADOTROP	283
Adenoamele gonadotrope funcționale	283
Adenoamele gonadotrope reacționale	283
ADENOMUL CORTICOTROP	285
BOALA CUSHING	285
ADENOMUL REACTIV HIPERSECRETANT DE ACTH	293
SINDROMUL NELSON	293
ADENOAMELE CROMOFOBE	294
NANISMUL HIPOFIZAR	297
Nanismul hipofizar pur	298
Nanismul hipofizar cu infantilism sexual	300
Nanismul hipofizar cu hipotiroidie	301
INSUFICIENȚELE HIPOFIZARE ALE ADULTULUI	307
Forma cașectică (sindromul Simmonds)	308
Forma fără pierdere ponderală (sindromul Sheehan, panhipopituitarismul post-partum sau postabortum)	311
Insuficiențele hipofizare selective	312

SINDROMUL DE ȘA TURCEASCĂ GOALĂ	319
HIPOFIZITA LIMFOCITARĂ	321
CRANIOFARINGIOMUL	322
Semiologie clinică	322
Semiologia de laborator	323
APOPLEXIA PITUITARĂ	326
DIABETUL INSIPID	328
SINDROMUL SECREȚIEI INADECVATE A HORMONULUI ANTIDIURETIC (SIADH)	335
HIPERTIROIDIA	338
A. Tireotxicoză cu hipertiroidie	338
B. Tireotxicoza fără hipertiroidie	338
A. Tireotxicoze cu hipertiroidie	345
I. Forme cu participarea întregului țesut tiroidian	345
Boala Graves-Basedow	345
Gușa basedowiată	349
Hipertiroidia prin exces de TSH	349
Hipertiroidia paraneoplazică (secreție ectopică de substanțe asemănătoare cu TSH)	349
Tireotxicoza prin activarea intrinsecă a receptorului de TSH	349
Hashitoxicoza	350
II. Forme cu participarea parțială a țesutului tiroidian	350
Gușa multiheteronodulară toxică	350
Adenomul toxic tiroidian (Plummer)	350
B. Tireotxicoza fără hipertiroidie	350
Tireotxicoza iatrogenă și factitia	351
1. Tireotxicoza din tiroidite	351
2. Tireotxicoza din neoplasmul tiroidian	351
Hipertiroidia în raport cu vârsta	351
CRIZA TIREOTOXICĂ (ENCEFALOPATIA TIREOTOXICĂ)	355
Criza tireotoxică	368
INSUFICIENȚA TIROIDIANĂ	371
Insuficiența tiroidiană primară	373
TIROIDITELE	391
Tiroiditele acute	391

Tiroidita tuberculoasă	393
Tiroidita subacută (tiroidita De Quervain, tiroidita granulomatoasă)	393
Tiroiditele cronice	396
NEOPLASMUL TIROIDIAN	400
DISTROFIA ENDEMICĂ TIROIDIANĂ	409
HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR (OSTEOZA FIBROCHISTICĂ, BOALA RECKLINGHAUSEN)	412
TETANIA	422
Tetania frustă sau spasmofilia	423
Tetania acută sau manifestă	427
Tetania cronică	429
SINDROAME DE NEOPLAZIE ENDOCRINĂ MULTIPLĂ	435
Sindromul de neoplazie endocrină multiplă tip 2	439
Sindromul de neoplazie multiplă tip 2B	441
Neoplazia endocrină multiplă de tip mixt	441
Sindroame care nu pot fi încadrate	441
POLIENDOCRINOPATII AUTOIMUNE	443
OSTEOPOROZA ENDOCRINĂ	444
A – Osteoporoza sexoidprivă	445
B – Osteoporoza prin tulburări ale secreției hormonilor calciotropi	447
C – Osteoporoza prin deficitul hormonilor de creștere	448
D – Osteoporoza tiroxino-dependentă	449
E – Osteoporoza corticodependentă	449
SINDROMUL HIPOGLICEMIC	462
Etiopatogenie	462
Fiziopatologie	462
Semiologie clinică	463
Sindromul hipoglicemic la copil	464
Forma de intensitate medie – accesul hipoglicemic	465
Forma gravă – coma hipoglicemică	465
Valoarea diagnostică a semnelor clinice în insulinom (Crain-Thorn) în funcție de frecvența lor	466
Sindromul glico-catecolaminic	466

OBEZITATEA	472
Regimul alimentar	474
Combaterea senzației de foame	474
Diminuarea absorbției intestinale	475
Atenuarea excitabilității pancreatice	475
Administrarea diureticelor	476
SINDROMUL SUPRARENOMETABOLIC	
(SINDROMUL CUSHING)	478
A. Cortizolotoxicoză cu hiperfuncție adrenală	478
B. Cortizolotoxicoză cu hipofuncție adrenală	479
Sindromul suprarenometabolic la copil	485
Sindromul Ițenko-Cushing	486
Boala Cushing	486
Hipercorticismul prin ACTH ectopic (sau prin CRF ectopic)	487
Hipercorticismul iatrogen	487
Sindromul pseudo-Cushing alcoolic	487
Hipercortizolismul din depresia endogenă	487
Hipercorticismul reactiv sau benign	487
SINDROMUL SUPRARENOGENITAL	496
Sindromul suprarenogenital congenital	499
Sindromul de androgenizare	499
Sindroame particulare enzimopatiei	499
Sindromul suprarenogenital dobândit	500
Sindromul suprarenogenital postpuberal (Apert-Gallais)	501
HIPERALDOSTERONISMUL	508
Hiperaldosteronismul primar (sindromul Conn)	509
INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALĂ	
CRONICĂ PRIMARĂ (BOALA ADDISON)	514
INSUFICIENȚA CORTICOSUPRARENALĂ ACUTĂ	529
Criza addisoniană	529
SINDROMUL CATECOLAMINIC TUMORAL	533
Feocromocitomul	534
SEXUALIZAREA NORMALĂ	541
Morfogeneza structurilor sexuale	542

1. Sexul genic	542
2. Etapa formării sexului cromozomial	542
3. Etapa formării sexului gonadic	543
5. Etapa sexualizării organelor genitale externe	546
6. Etapa sexualizării neurocomportamentale (N-C)	547
Integrarea funcțională a gonadei	549
Pubertatea	551
Mecanismul de declanșare a pubertății	553
SEXUALIZAREA PRECOCE	555
(PUBERTATEA PRECOCE)	555
Sexualizarea precoce adevărată	555
Pseudosexualizarea precoce	557
INSUFICIENȚA GONADICĂ	559
Manifestări pubertare și postpubertare în insuficiența gonadică	560
Insuficiența orhitică	560
Anorhizia	561
Hipoorhizia prepubertară	563
Hipoorhizia postpubertară	564
Insuficiențe orhice secundare	577
Hipoorhiziile hipotalamice	577
CLIMACTERIUL MASCULIN	580
CRIPTORHIDIA	582
ANDROMASTIA	588
INSUFICIENȚELE OVARIENE	592
Sindromul ovarelor paupere	592
Forma cu insuficiență ovariană atenuată	593
Disgenezia monoovariană	594
Sindromul Turner feminin	594
Forma „clasică” a sindromului Turner	594
Agenezia gonadală	597
HIPOGONADISMELE SECUNDARE	599
Hipogonadismele hipogonadotrope	599
Hipogonadismul hipogonadotrop prepubertar	599
Hipogonadismul hipogonadotrop postpubertar	599

SINDROMUL HIPERESTROGENIC	605
Sindromul premenstrual	606
Sindromul intermenstrual	607
Mastopatia hiperestrogenică	609
Hemoragiile uterine funcționale	613
Tulburările menstruale de pubertate	617
ENDOMETRIOZA	620
OVARUL POLICHISTIC VIRILIZANT	623
Sindromul de androgenizare	625
Morfotipul	625
Virilismul tegumentar	625
Virilizarea vocii	626
Virilizarea organelor genitale externe	626
Virilismul pilar	626
Modificări cantitative	627
Modificări calitative	627
Sindromul de insuficiență ovariană	629
Sindromul psihocomportamental	630
Ovarul tumoral virilizant	636
CLIMACTERIUL FEMININ	637
Premenopauza	638
Menopauza propriu-zisă	639
Postmenopauza	639
AMENOREEA UTERINĂ	643
HIPOPLAZIA MAMARĂ	645
INFERTILITATEA	648
PARTEA A III-A	657
ÎNDREPTAR DE INVESTIGAȚII	658
ÎN ENDOCRINOLOGIE	658
ACTH – Hormonul adrenocorticotrop hipofizar	658
A. Testul de stimulare la ACTH (testul Thorn).....	658
B. Testul la Metopiron (SU 4885 CIBA).....	659
C. Testul la lysin-vasopresină (LVP)	660

D. Alte teste de stimulare a ACTH-ului	660
E. Testul de supresie cu Dexametazonă	660
ARP – Activitatea reninei plasmatice	661
Aldosteronul și metaboliții săi	661
Anticorpii antitiroidieni	662
Biopsia testiculară	662
Biopsia tiroidiană (cu ac fin)	662
Cariotipul	662
Catecolaminele și metaboliții lor	663
Teste dinamice	664
17 – Cs (17 – Cetosteroizi – Dreckter)	664
CV – examenul citovaginal	665
Cortizolul plasmatic	667
Cortizolul liber urinar	667
Cortizolul salivar	667
Cromatina sexuală sau corpusculul Barr-Bertram	667
Densitometria osoasă	668
EMG – Electromiograma	669
Estrogenii	669
Fluoroscintigrama (scintigrama Kevex)	670
Gonadotropii urinari și plasmatici GTU – gonadotrofinele urinare sau Prolan „A“	670
HCG – Hormonul corionic gonadotrop sau Prolan „B“	670
GTH – hormonii gonadotropi hipofizari	671
17-OH-Cs – 17-hidroxicorticosteroizi	672
PBI – Iodul legat de proteine	673
LATS – Long-Acting Thyroid Stimulator TRAb (Anticorpi stimulatori ai receptorului de TSH)	673
MB – Metabolismul bazal	674
Morfograma	674
Mucusul cervical	675
Progesteronul plasmatic și complexul pregnandiol (CPG)	676
PRL – Prolactina.	676
PTH – Parathormonul	677
RIC – radioiodocaptarea tiroidiană	677
RA – Reflexograma ahiliană	678
Rezonanța magnetică nucleară	679
rT3(3, 3', 5') – Revers T3	679

Scintigrama tiroidiană	680
STH sau HGH – hormonul somatotrop sau hormonul de creștere	680
Teste dinamice	681
Teste de stimulare a secreției de STH	681
Somatomedine (factorii de sulfatare) IGF1	682
Spermograma	682
T0B – Temperatura bazală	683
Termografia tiroidiană	684
Testosteronul plasmatic	684
TCT – Tireocalcitonina	684
Testul deprivării de lichide	684

PLANŞE COLOR

